

MINISTÈRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
(MESSRS)

UNIVERSITÉ DE OUAGADOUGOU
(UO)

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
EN SCIENCES DE LA SANTÉ
(UFR/SDS)

SECTION MÉDECINE

BURKINA FASO
UNITE – PROGRES – JUSTICE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2003 – 2004

Thèse n° 021

**IMPACT D'UNE SUPPLEMENTATION
EN VITAMINE A ET ZINC
SUR LE THYMUS, LA PARASITEMIE
ET LA MORBIDITE PALUSTRES**

**ESSAI PROPHYLACTIQUE RANDOMISE
PORTANT SUR 870 ENFANTS DE 1 A 5 ANS
DE LA REGION DE BOBO-DIOULASSO.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2004

Pour obtenir le
GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par: **Traore Isidore Tiandiogo**

Né le 4 avril 1974 à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

Directeur de thèse
Pr Tinga Robert GUIGUEMDE

Co-directeurs
Dr Philippe CHEVALIER
Dr Maminata TRAORE

JURY
Président: **Pr. Ag. François TALL**

Membres:
Pr Tinga Robert GUIGUEMDE
Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Dr Yves TRAORE

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)

Année Universitaire 2003/2004

LISTE DES RESPONSABLES DE L'ADMINISTRATION CENTRALE

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Médecine	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur des stages de l'UFR SDS (Bobo-Dioulasso)	Pr. Ag. Blami DAO
Directeur des stages de la section Médecine	Pr. Ag. Alain BOUGOUMA
Directeur des stages de la section Pharmacie	Dr. Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. Fakouo TRAORE
Service Administratif, Financier et Comptable	M. Lazare DOUAMBA
Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE
Secrétaire du Directeur	Mme Juliette DIARI
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme Hakiéta KABRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2003 / 2004

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

GUIGUEMDE Tinga Robert	Parasitologie
SOUDRE Bobilwindé Robert	Anatomie-Pathologique
SANOU Amadou	Chirurgie Générale et Digestive
GUISSOU Innocent Pierre	Pharmacologie & Toxicologie
KONE Bibiane	Gynécologie-Obstétrique
SAWADOGO Alphonse	Pédiatrie
SONDO Blaise	Santé Publique
DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie
LANKOANDE Jean	Gynécologie-Obstétrique

Maîtres de Conférences

OUEDRAOGO Kongoré Raphaël	Chirurgie -Traumatologie
TALL François René	Pédiatrie
KABORE Jean	Neurologie
ILBOUDO Piga Daniel	Gastro-entérologie
KAM Ludovic	Pédiatrie
OUBA Kampadilemba	Oto Rhino Laryngologie
SANOU Issa *	Pédiatrie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
LENGANI Adama	Néphrologie
TRAORE Adama	Dermatologie - Vénérologie
OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie

SANOU Joachim	Anesthésie-Réanimation
TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
AKOTIONGA Michel	Gynécologie-Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro-Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
DAO Blami	Gynécologie- Obstétrique
KI-ZERBO Georges *	Maladies Infectieuses
OUANGO Jean Gabriel	Psychiatrie
OUEDRAOGO/TRAORE Rasmata	Bactériologie-Virologie
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
ZABSONRE Patrice	Cardiologie
<u>Maîtres-Assistants</u>	
TRAORE Abdoulaye	Santé Publique
TRAORE Lady Kadidiatou	Parasitologie
TRAORE Si Simon	Chirurgie Viscérale
NIAKARA Ali	Cardiologie
TOURE Boubakar	Gynéco-Obstétrique
NACRO Boubacar	Pédiatrie
KARFO Kapouné	Psychiatrie
KABRE Abel	Neuro-Chirurgie
MILLOGO Athanase	Neurologie
NIKIEMA Jean Baptiste	Pharmacognosie
YE Diarra / OUATTARA	Pédiatrie
BONKOUNGOU Pingwendé	Pédiatrie

OUEDRAOGO Nazinigouba	Réanimation / Physiologie
TRAORE Antoinette / BELEM	Pédiatrie
DAO Maïmouna / OUATTARA	ORL
KAMBOU Timothée	Chirurgie Urologique
BAMOUNI Y. Abel	Radiologie
ZOUBGA Alain	Pneumo-Phtisiologie
KYELEM Nicole Marie / ZABRE	Maladies Infectieuses
OUEDRAOGO Laurent	Santé Publique
SAMANDOULOGOU André K.	Cardiologie
LOUGUE Claudine Léonie / SORGHO	Radiologie
BANDRE Emile	Chirurgie générale et digestive
SANGARE Lassana	Bactériologie-Virologie
OUEDRAOGO Martial	Pneumo-Phtisiologie
NIAMPA Pascal Antoine	Dermatologie Vénérologie
MEDA Nonfounikoun Dieudonné	Ophtalmologie
SAWADOGO Appolinaire	Gastro-Entérologie
SOME Issa Touriddomon	Chimie Analytique
NEBIE Lucie Valerie Adélaïde	Cardiologie
SEMDE Rasmané	Pharmacie Galénique
DABOUE Arsène M. D.	Ophtalmologie
BAMBARA Moussa	Gynécologie-Obstétrique
BARRO Fatou	Dermatologie Vénérologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
GOUMBRI Olga / LOMPO	Anatomie Pathologique

OUEDRAOGO Théodore	Anatomie Humaine
SERME Abdel Karim	Gastro-Entérologie
THIEBA Blandine	Gynécologie-Obstétrique
ZOUNGRANA Robert O.	Physiologie Humaine
SANOU Idrissa	Bactériologie-Virologie
OUEDRAOGO Vincent	Santé Publique
<u>Assistants</u>	
DA S. Christophe	Chirurgie Traumatologique
KABRE Elie	Biochimie
KAFANDO Eléonore	Hématologie
KERE Moussa	Santé Publique
NACOULMA Eric	Hématologie
NACOULMA Innocent	Orthopédie-Traumatologie
OUEDRAOGO Dieudonné	Chirurgie maxilo-faciale
OUEDRAOGO Z. Théodore	Santé Publique
SAKANDE Jean	Biochimie
SANON Aurélien Jean	Chirurgie Digestive
SEKOULE Syranyan	Psychiatrie
Enseignants à temps plein	
OUEDRAOGO Hamadé	Anesthésie-Réanimation physiologie
OUEDRAOGO Moussa	Pharmacologie
THIOMBIANO Rigobert	Maladies Infectieuses

Enseignants Vacataires

OUEDRAOGO Jean Bosco	Parasitologie
SOURABIE Seydou	Biochimie
BANGAGNE Lansané	Gestion
BLOT Isa	Hématologie
CONSEIBO André	Mathématiques
GUIRA Idrissa	Statistiques
KARANTAO Mahamadou	Bibliographie
KINI Félix	Chimie
LOMPO Marius	Galénique
OUATTARA Badioré	Galénique
OUEDRAOGO M. Abdoulaye	Pharmacie Vétérinaire
OUEDRAOGO Sylvain	Pharmaco-Toxicologie
RAME W. Norbert	Médecine Légale
TRAORE Aristide	Pharmaco-Toxicologie
TRAORE Sidiki	Galénique

* (en détachement)

Je dédie ce travail:

A DIEU le père tout puissant : " *L'éternel est mon berger, je ne manquerai de rien...*"Ps 23.

A mes grands pères: TRAORE Yadjigory (in memorium) et TRAORE Fatogoma (in memorium): Vous êtes pour nous l'exemple de la sagesse.

A mes grands mères TRAORE Tihiton (in memorium) et TRAORE Fatimata: vous avez été une deuxième mère pour nous.

A mon père TRAORE Lona. Vous avez supporté pendant 10 ans avec votre pension de retraite l'étudiant non boursier que je suis. Puisse ce travail être la première récompense des mille sacrifices que vous vous êtes imposés; et que votre exemple puisse faire école. Merci pour tout.

A ma mère TRAORE Aminata. Vous êtes pour nous l'incarnation du courage, de la combativité et de la grâce. Vous ne nous avez jamais abandonné même quand tout semblait perdu; bien au contraire. Puisse Dieu nous permettre de vous rendre au centuple les soins dont vous nous avez toujours couverts.

A mon oncle TRAORE Laty à Moscou et toute sa famille. Nous avons une pensée pour vous.

A mes Oncles TRAORE Zoumana et TRAORE Drissa; à mes tantes Mme TRAORE Kadidiatou et Mme TRAORE Assétou. Nous avons trouvé chez vous la chaleur familiale et le soutien durant tout notre cursus universitaire. Recevez notre profonde gratitude.

A mes frères et sœurs: Honorine, Sonia, Léopold, Mariam, Koura, Chata, Kader, Outeli, Frederic, Noeli, Alassane, Serge, Sara. Puisse ce travail renforcer nos liens.

A mes Cousins et Cousines: Maïmounata, Fatou, Sita, Cheick, Papy, Bintou, Merci pour tous ces bons moments partagés.

A mes neveux et nièces: Wilfrid, Yvonne, Sandrine, Kévin. Nous avons une pensée pour vous.

A mon Parrain HIEN Florent et toute sa famille; merci pour votre soutien indéfectible.

A ma bien aimée BARRO Makoura. Ce travail est le nôtre. Tu y as pris activement part depuis le début. A tes côtés nous avons découvert le sens et la profondeur du mot espérance. Que ce travail nous unisse davantage et que notre rêve se réalise.

A BANHORO Catherine (*in memorium*); repose en paix.

A mes collègues de première année de médecine: Arsène, Ida, Nadine, Rolande, Maxime, Aboubacar, Adama. Le combat continue.

A mes collègues et amis stagiaires internés du CHNSS: Maré, Seydou, Jean Baptiste, Déborah, Alizeta, Parfait, Oumar, Aloïs, Tidiane, Jules, Clément, Bernard, Assane, Noufou. Merci pour votre soutien et ces instants partagés.

A mes collègues et amis du Collège de Tounouma Garçon: HEMA Arsène, et SANOU Damien. Le combat continue.

A mes amis d'enfance et de toujours Moumouni, Amidou, Fatié, Ndiaye, Eric, Sambo. Merci pour vos conseils bienveillants.

REMERCIEMENTS

A tous mes encadreurs de la faculté de médecine.

A mes maîtres de stage du CHNSS de Bobo-Dioulasso: Pr. Ag. Patrice Zabsonré, Dr Alain Zoubga, Dr Apolinaire Sawadogo, Dr Issaka Ouedraogo; Dr Thimoté Kambou, Dr Benjamin Bonkougou, Dr Tanguet Ouattara, Dr Barnabé Zango; Dr Boubacar Nacro; Dr Sylvestre Bonkougou; Dr Jules Bazié, Dr Moussa Bambara. Merci pour tous ces moments que vous nous avez consacrés.

A tout le personnel du CHNSS, principalement celui du service de " Chirurgie A" et du bloc opératoire.

A "mon équipe" du bloc opératoire: Bonkougou, Zoundi, Sinné, Mme Kam, Kambou (*in memorium*). Merci pour votre disponibilité et votre franche collaboration.

A toute l'équipe du projet VIHPAL

Au personnel du Centre Muraz de Bobo-Dioulasso

Au personnel de L'IRD de Bobo-Dioulasso et de Ouagadougou.

Merci pour cette expérience de la recherche.

A mes collègues en Thèse de l'IRD: Mme Ouédraogo Marceline, Mme Thombiano Nana, Traore Tahirou, Tou Hassane pour l'entraide indéfectible et les conseils bienveillants.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTRICE DE THESE:

Le Dr Maminata TRAORE

Biologiste

Chargée de Recherche à l'IRSS/Centre Muraz de Bobo-Dioulasso.

Investigatrice Principale du projet VIHPAL

Nous avons bénéficié de vos qualités scientifique et sociale tout au long de cette étude.

Veillez agréer chère maître l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE:

Le Dr Yves TRAORE

Enseignant d'Immunologie à l'UFR/SDS.

Chercheur au Centre Muraz de Bobo- Dioulasso.

Vous nous avez initié à cette discipline passionnante qu'est l'immunologie.

La qualité de votre enseignement vous vaut l'admiration de tous les étudiants qui en ont bénéficié.

En acceptant de juger ce travail vous nous donnez l'occasion une fois de plus de nous imprégner de vos connaissances pointues en immunologie.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Le Dr Philippe CHEVALIER

Nutritionniste, Habilité à Diriger les Recherches (HDR).

Chercheur à L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) de Montpellier.

Nous avons fait à vos côtés l'expérience difficile mais combien enrichissante de la recherche scientifique. Nous admirons en vous le dynamisme et la soif d'acquérir et de transmettre vos connaissances.

Nous avons été émerveillé par votre sensibilité à nos besoins didactiques et matériels.

Veuillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET JUGE:

Le Pr Ag. Mamadou SAWADOGO

Pr Ag. de Biochimie.

Enseignant de Biochimie à l'UFR/SDS

Coordonateur de la Section Pharmacie de l'UFR/SDS.

Directeur de l'UFR/SDS.

En acceptant de juger ce travail vous nous donnez l'occasion une fois de plus de bénéficier vos qualités scientifiques et humaines en plus de l'enseignement que vous nous avez donné durant notre formation.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE:

Le Pr Tinga Robert GUIGUEMDE

Médecin Parasitologiste

Professeur titulaire de parasitologie à l'UFR/SDS.

Responsable du laboratoire de parasitologie du Centre Muraz de Bobo-Dioulasso

Coordonateur du Réseau d'Afrique de l'Ouest pour le Traitement Antipaludique (RAOTAPII)

Docteur Honoris Causa de l'Université de Bordeaux II

Général de Brigade des Forces Armées Nationales Burkinabè.

C'est un privilège pour nous de bénéficier de cet encadrement en plus des cours que vous nous avez dispensés.

Nous avons été séduit par vos immenses connaissances scientifique et littéraire, la minutie et le soin avec lequel vous dirigez vos multiples travaux.

Permettez nous cher maître de saluer votre sens élevé de la communication et votre constante disponibilité malgré vos multiples occupations.

Puisse ce travail vous procurer une lueur de satisfaction.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Le Pr . Ag. François TALL

Médecin Pédiatre

Enseignant de Pédiatrie à l'UFR/SDS.

Vice-Président de l'Université chargé de la recherche et de la coopération internationale

Nous avons bénéficié de votre enseignement de la pédiatrie.

Puisse ce travail vous procurer une lueur de satisfaction.

En acceptant de juger ce travail vous nous donnez l'occasion une fois de plus de profiter de vos connaissances.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

<< Par délibération, l'Unité de Formation et de recherche en sciences de la santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.>>

SOMMAIRE

A) PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION ET RAPPELS

1. INTRODUCTION	1
2. RAPPELS	2
2.1. PALUDISME	2
2.1.1. Définition	2
2.1.2. Parasites	2
2.1.3. Cycle évolutif	2
2.1.4. Faciès épidémiologiques	3
2.1.5. Immunité antipalustre.....	4
2.1.5.1. <i>Historique</i>	4
2.1.5.2. <i>Facteurs de l'immunité antipalustre</i>	5
2.1.5.2.1. Résistance innée au paludisme	5
2.1.5.2.2. Immunité spécifique	5
2.1.5.2.3. Fonctionnement	6
2.1.5.2.4. Prémunition	8
2.1.5.2.5. Vaccination antipalustre	8
2.1.6. Aspects cliniques	9
2.1.7. Aspects thérapeutiques	11
2.1.7.1. <i>Lutte contre le paludisme</i>	11
2.1.7.2. <i>Traitement du paludisme</i>	12
2.1.7.2.1. Médicaments disponibles.....	12
2.1.6.2.2. Indications thérapeutiques	13
2.2. <i>CARENCES EN MICRONUTRIMENTS (VITAMINE A et ZINC)</i>	15
2.2.1. Carence en vitamine A	15
2.2.1.1. <i>Aspects épidémiologiques</i>	15
2.2.1.2. <i>Sources</i>	16
2.2.1.3. <i>Besoins</i>	16
2.2.1.4. <i>Disponibilité</i>	18
2.2.1.5. <i>Métabolisme</i>	18

2.2.1.6. <i>Fonctions</i>	19
2.2.2. Carence en zinc	21
2.2.2.1. <i>Aspects épidémiologiques</i>	21
2.2.2.2. <i>Sources</i>	21
2.2.2.3. <i>Besoins</i>	21
2.2.2.4. <i>Métabolisme</i>	22
2.2.2.5. <i>Fonctions</i>	22
2.2.3. Diagnostic des carences en micronutriments	23
2.2.3.1. <i>Examen clinique</i>	23
2.2.3.2. <i>Examens paracliniques</i>	23
2.2.3.2.1. Examens paracliniques pour le diagnostic de la carence en vitamine A..	23
2.2.3.2.2. Examens paracliniques pour le diagnostic de la carence en zinc	24
2.2.4. Lutte contre les carences en micronutriments	25
2.2.4.1. <i>Modifications alimentaires</i>	25
2.2.4.2. <i>Fortification</i>	25
2.2.4.3. <i>Supplémentation</i>	26
2.3. MICRONUTRIMENTS ET IMMUNITE	27
2.3.1. Micronutriments et fonctionnement du système immunitaire	27
2.3.1.1. <i>Rappel sur le fonctionnement du système immunitaire</i>	27
2.3.1.2. <i>Action des micronutriments sur l'immunité non spécifique</i>	28
2.3.1.3. <i>Action des micronutriments sur l'immunité spécifique</i>	28
2.4. MICRONUTRIMENTS ET THYMUS	29
2.4.1. Rappel sur le thymus	29
2.4.1.1. <i>Aspect anatomique</i>	29
2.4.1.2. <i>Aspect histologique</i>	30
2.4.1.3. <i>Aspect fonctionnel</i>	30
2.4.2. Les micronutriments et le fonctionnement du thymus	31
2.4.3. Méthodes d'exploration du thymus	32
2.4.3.1. <i>Exploration fonctionnelle</i>	32
2.4.3.2. <i>Exploration de la masse thymique</i>	32
2.5. MICRONUTRIMENTS ET IMMUNITE ANTIPALUSTRE	34
2.5.1. Action non spécifique	34

2.5.2. Action sur la prémunition	34
2.5.3. Action sur l'immunité complète	34
2.5.3.1. Action sur l'immunité humorale.....	34
2.5.3.2. Action sur l'immunité cellulaire.....	35

B) DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

<u>1. PROBLEMATIQUE</u>	36
<u>2. REVUE DE LA LITTERATURE</u>	38
2.1. <i>TRAVAUX SUR L'IMMUNITE ANTIPALUSTRE</i>	38
2.2. <i>TRAVAUX SUR L'IMPACT DU ZINC ET DE LA VIT. A SUR LE PALUDISME</i>	40
2.2.1. Impact du zinc.....	40
2.2.2. Impact de la vitamine A.....	41
2.3. <i>TRAVAUX SUR L'IMPACT DU ZINC ET DE LA VIT. A SUR LE THYMUS</i>	43
<u>3. OBJECTIFS</u>	45
3.1. <i>OBJECTIF GENERAL</i>	45
3.2. <i>OBJECTIFS SPECIFIQUES</i>	45
<u>4. METHODOLOGIE</u>	46
4.1. <i>CADRE D'ETUDE</i>	46
4.1.1. Burkina Faso.....	49
4.1.1.1. <i>Caractéristiques géographiques</i>	49
4.1.1.2. <i>Etat sanitaire</i>	50
4.1.1.3. <i>Etat nutritionnel</i>	51
4.1.2. Province du Houet.....	51
4.1.3. Gombélé Dougou et Toussiana	52
4.1.3.1. <i>Toussiana</i>	52
4.1.3.2. <i>Gombélé Dougou</i>	53
4.2. <i>TYPE D'ETUDE</i>	54
4.3. <i>ECHANTILLONNAGE</i>	54
4.3.1. <i>Taille de l'échantillon</i>	54
4.3.2. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	55

4.3.3. Déroulement de la supplémentation prophylactique	55
4.3.4. Prise en charge des cas	56
4.3.5. Collecte des données	57
4.3.5.1. données cliniques	57
4.3.5.2. Données biologiques.....	57
4.3.5.2. Mesures anthropométriques	58
4.3.5.3. Echographie du thymus.....	58
4.3.5.4. Mesure de la parasitémie.....	59
4.3.5.3. Mesure de la morbidité palustre	60
4.4. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	61
4.5. TRAITEMENT DES DONNEES.....	61
5. RESULTATS	63
5.1. ANALYSE DES DONNEES DE L'INCLUSION	63
5.1.1. Caractéristiques générales de l'échantillon	63
5.1.2. Vérification de la validité de la randomisation.	64
5.1.2.1. Paramètres immunonutritionnels selon le groupe et la localité	66
5.1.2.2. Répartition selon la localité, la classe d'âge, le sexe et le groupe.....	65
5.1.2.3. Répartition selon la prophylaxie antipalustre et le groupe.....	67
5.1.3. Valeurs des paramètres à l'inclusion.....	69
5.1.3.1. Selon la localité.....	69
5.1.3.2. Selon la localité et la classe d'âge.....	71
5.1.3.3. Selon le sexe, la classe d'âge et la localité	73
5.1.3.3.1. A Gombélé Dougou	73
5.1.3.3.2. A Toussiana.....	75
5.1.3.4. Selon la Surface thymique la parasitémie palustre et la localité.....	77
5.1.3.4.1. Gombélé Dougou	77
5.1.3.4.2. Toussiana.....	80
5.2. COMPARAISON DE LA SUPPLEMENTATION DANS LES DEUX LOCALITES	82
5.2.1. Surface thymique et. indices anthropométriques.....	84
5.2.2. Parasitémie et morbidité palustres.....	86
5.3. ANALYSE DE L'IMPACT DE LA SUPPLEMENTATION.....	88

5.3.1. Mesure de l'impact de la supplémentation à Gombélé Dougou.....	90
5.3.1.1. <i>Impact sur le thymus</i>	90
5.3.1.2. <i>Impact sur les indices anthropométriques</i>	91
5.3.1.3. <i>Impact sur la parasitémie palustre</i>	93
5.3.1.4. <i>Impact sur la morbidité palustre</i>	95
5.3.2. Mesure de l'impact de la supplémentation à Toussiana	97
5.3.2.1. <i>Impact sur le thymus</i>	97
5.3.2.2. <i>Impact sur les indices anthropométriques</i>	99
5.3.2.3. <i>Impact sur la parasitémie palustre</i>	100
5.3.2.4. <i>Impact sur la morbidité palustre</i>	102
6. DISCUSSION	104
6.1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE	104
6.2. THYMUS, ANTHROPOMETRIE, PARASITEMIE ET MORBIDITE PALUSTRES DES ENFANTS A L'INCLUSION	105
6.2.1. Selon la localité.....	105
6.2.1.1. <i>Thymus et anthropométrie</i>	105
6.2.1.2. <i>Parasitémie et morbidité palustres</i>	106
6.2.2. Selon la classe d'âge.....	107
6.2.2.1. <i>Thymus et indices anthropométriques</i>	107
6.2.2.2. <i>Parasitémie et la morbidité palustres</i>	107
6.2.3. Selon le sexe	107
6.2.3.1. <i>Thymus et indices anthropométriques</i>	107
6.2.3.2. <i>Parasitémie et la morbidité palustres</i>	108
6.2.4. Selon la surface thymique la parasitémie palustre t la localité.....	108
6.3. COMPARAISON DE LA SUPPLEMENTATION SELON LA LOCALITE ..	109
6.3.1. Thymus et anthropométrie	109
6.3.2. Parasitémie et morbidité palustres.....	110
6.4. L'IMPACT DE LA SUPPLEMENTATION	110
6.4.1. Impact de la supplémentation à Gombélé Dougou	110
6.4.1.1. <i>Thymus et anthropométrie</i>	110
6.4.1.2. <i>Parasitémie et morbidité palustres</i>	111
6.4.2. Impact de la supplémentation à Toussiana	111
6.4.2.1. <i>Thymus et anthropométrie</i>	111

<i>6.4.2. 2 . Parasitémie et morbidité palustres</i>	112
<u>7. CONCLUSION</u>	109
<u>8. RECOMMANDATIONS /SUGGESTIONS</u>	115
<u>9. RESUME</u>	116
<u>10. SUMMARY</u>	117
<u>11. BIBLIOGRAPHIE</u>	119
<u>12. ANNEXES</u>	121

TABLES ET ILLUSTRATIONS

Tableau I: Besoins en vitamine A	17
Tableau II: Disponibilité en vitamine A	18
Figure 1: Biologie moléculaire de la vitamine A	19
Tableau III: Schéma d'administration universelle de la vitamine A.....	26
Figure 2: Carte de la localité de Gombélé Dougou	47
Figure 3: Carte de la localité de Toussiana	48
Tableau IV. Caractéristiques de l'échantillon (effectifs).....	64
Tableau V. Paramètres immunonutritionnels selon le groupe à Gombélé Dougou..	65
Tableau VI. Paramètres immunonutritionnels selon le groupe à Toussaïan.....	65
Tableau VII. Répartition des enfants de Gombélé Dougou (effectif).....	66
Tableau VIII: Répartition des enfants de Toussiana (effectif)	66
Tableau IX: Répartition des méthodes de prophylaxie antipalustre à Gombélé Dougou.....	67
Tableau X: Répartition des méthodes de prophylaxie antipalustre à Toussiana.....	68
Tableau XI: Paramètres immunonutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon la localité	70
Tableau XII: Paramètres immunonutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon la classe d'âge et la localité.....	72
Tableau XIII: Valeurs selon le sexe et la classe d'âge des paramètres immunonutritionnels des enfants de Gombélé Dougou à l'inclusion.....	74

Tableau XIV: Valeurs selon le sexe et la classe d'âge des paramètres immunonutritionnels des enfants de Toussiana à l'inclusion.....	76
Tableau XV: Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur Log (Surface Thymique).....	78
Tableau XVI :Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur Log (Densité Parasitaire).....	79
Tableau XVII::Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur Log (Surface Thymique).....	80
Tableau XVIII: Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur Log (Densité Parasitaire	81
Tableau XIX: Distribution selon le nombre de jours de supplémentation effective.....	80
Tableau XX: Valeurs des taux de rétinol et de zinc sériques selon la localité et le groupe de supplémentation	83
Tableau XXI: Valeurs des surfaces thymiques et des indices anthropométriques selon la localité et le groupe de supplémentation.....	85
Tableau XXII: Parasitémies palustres selon la localité et le groupe de supplémentation.....	87
Tableau XXIII: Morbidité palustre selon la localité et le groupe de supplémentation.....	87
Tableau XXIV: Valeurs des taux de rétinol et de zinc sériques selon le groupe de supplémentation et la localité	89
Tableau XXV: Surfaces thymiques des enfants de Gombélé Dougou selon le groupe de supplémentation.....	90

Tableau XXVI: Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur la variation du (Log surface thymique).....	91
Tableau XXVII: Indices anthropométriques des enfants de Gombélé Dougou selon le groupe de supplémentation.....	92
Tableau XXVIII: Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur la variation du (Log Périmètre Brachial).....	93
Tableau XXIX: Parasitémie palustres des enfants de Gombélé Dougou selon le groupe de supplémentation.....	94
Tableau XXX: Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur (Log Densité parasitaire à t3.....	95
Tableau XXXI: Répartition du nombre d'accès palustres cumulés des enfants de Gombélé Dougou selon le groupe de supplémentation.....	95
Tableau XXXII: Résultat de la régression multivariée à Gombélé Dougou sur (Log nombre d'accès palustres cumulés durant la supplémentation).....	97
Tableau XXXIII: Surfaces Thymiques de Toussiana selon le groupe de supplémentation.....	98
Tableau XXXIV: Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur la variation du (Log surface thymique).....	98
Tableau XXXV: Valeurs des indices anthropométriques des enfants de Toussiana selon le groupe de supplémentation	99
Tableau XXXVI: Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur la variation du (Log Périmètre Brachial).....	100
Tableau XXXVII: Parasitémie palustres des enfants de Toussiana selon le groupe de supplémentation.....	101

Tableau XXXVIII: Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur (Log Densité parasitaire à t3.....	102
Tableau XXXIX: Répartition du nombre d'accès palustres cumulés des enfants de Toussiana selon le groupe de supplémentation.....	102
Tableau XXXX: Résultat de la régression multivariée à Toussiana sur (Log nombre d'accès palustres cumulés durant la supplémentation).....	103

LEXIQUE

A.R	: Acide Rétinoïque
CD	: Clusters de différenciation
CRCP	: Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme.
CSPS	: Centre de Santé et de Promotion Sociale
Dif Thym	: Variation de la surface thymique (STMC2-STMC1)
E.R.	: Equivalent Rétinol
FAO	: Food Aid Organization
G6PD	: Glucose 6 Phospho- Déshydrogénase
HPM	: Hématies Parasités par microlitre de sang
IgA	: Immunoglobuline A
IgD	: Immunoglobuline D
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IL	: Interleukine
INF γ	: Interféron Gamma
IP1	: Indice Plasmodique de départ
IP2	: Indice Plasmodique de la fin de la supplémentation
IP3	: Indice Plasmodique de la fin de l'étude
IRD	: Institut de Recherche pour le Développement
MGDP1	: Moyenne Géométrique des densités parasitaires de départ
MGDP2	: Moyenne Géométrique des densités parasitaires de la fin de la supplémentation
MGDP3	: Moyenne Géométrique des densités parasitaires de la fin de l'étude.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PVD	: Pays en Voie de Développement
R.A.R. et R.X.R.	: Récepteurs Nucléaires du rétinol
RESA	: Ring infected Erythrocyte Surface Antigen.
RPB	: Rétinol Binding Protein
SGI	: Sérum Glycosé Isotonique
STMC1	: Surface Thymique Médiane corrigée de départ
STMC2	: Surface Thymique Médiane corrigée de la fin de la supplémentation
STMC3	: Surface Thymique moyen corrigée de la fin de l'étude
TCR	: T- Cell Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UEPA	: Union d'Etude des Populations Africaines
UNICEF	: United Nation Infant and Children Fond
V.I.H	: Virus de l'immuno-déficiencie Humaine

1. INTRODUCTION

Le paludisme est responsable de la mort de 1.5 à 3 millions de personnes chaque année dans les pays en voie de développement. Un million des victimes a moins de 5 ans [UNICEF;1998]. La lutte contre cette maladie se trouve confrontée de nos jours à plusieurs problèmes dont l'absence de vaccin efficace [Guiguemdé;1990], l'extension de la résistance des parasites aux médicaments antimalariques [Guiguemdé;1988], ainsi que celle des vecteurs aux insecticides [Diabaté;1992].

Pour contourner ces obstacles, une nouvelle stratégie de lutte est en train de prendre de l'essor dans les pays endémiques. Elle repose sur l'amélioration du statut nutritionnel des groupes à risque par une supplémentation en micronutriments. Cette supplémentation en améliorant l'état nutritionnel permet du même coup de rehausser le niveau de défense immunitaire, et de diminuer par conséquent la susceptibilité aux différentes infections dont le paludisme. La relation entre carences nutritionnelles et affaiblissement des défenses de l'organisme, a été évoquée depuis la Chine antique et mise en évidence en 1971 [Scrimshaw;1971]. Depuis lors, plusieurs études relatent constamment les propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes de certains micronutriments tels que la vitamine A [Villamor;2002] et le zinc [Black;1998].

C'est dans ce sens qu'un projet de recherche a été réalisé en 2001-2002 par le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso en collaboration avec l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD). Il avait pour but d'évaluer l'efficacité d'une double supplémentation en zinc et vitamine A dans la lutte contre le paludisme. Cette étude a consisté en un essai prophylactique randomisé de supplémentation en zinc-vitamine A versus placebo chez 870 enfants durant la période de forte transmission palustre. Notre étude qui constitue un volet de ce projet s'est intéressée spécifiquement à l'impact de la supplémentation sur certains paramètres que sont la surface thymique, la parasitémie et la morbidité palustres.

2. RAPPELS

2.1. *PALUDISME*

2.1.1. Définition

Le paludisme (du latin palus: marais) ou malaria (mauvais air) est une parasitose fébrile, endémo-épidémique, tropicale et intertropicale, due à des hématozoaires du genre plasmodium, transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

2.1.2. Parasites

Quatre espèces de plasmodium sont responsables du paludisme chez l'homme: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovalae*, et *Plasmodium vivax*. Les plasmodiums sont des parasites intra cellulaires des globules rouges. Ils ont une forme amiboïde et mesurent selon le stade évolutif entre 1 et 60 micromètres de diamètre. Les grandes formes sont multinuclées et constituent de véritables plasmodies. Ils se reproduisent par le mode sexué (sporogonie) chez le vecteur; et asexué (schizogonie) chez l'homme.

2.1.3. Cycle évolutif

Au cours de son repas sanguin chez l'homme, l'anophèle femelle injecte en même temps que sa salive, des formes plasmodiales appelées sporozoïtes. En moins de quarante minutes ces derniers arrivent au foie et se logent dans les hépatocytes sous forme de trophozoïtes. Ils s'y multiplient par schizogonie pour donner des schizontes exo-érythrocytaires de 30 à 70 μm de diamètre. Les schizontes mûrs ou corps bleus renferment entre 10, 30, et 40 mérozoïtes. Ces mérozoïtes sont libérés dans le courant sanguin après l'éclatement des hépatocytes. La durée de ce cycle varie entre 7 et 10 jours.

Certains sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovalae* restent quiescents à l'état de dormance dans l'hépatocyte pendant une période allant de 1 à 13 mois. Ce sont des hypnozoïtes qui reprendront leur vie pour donner successivement des trophozoïtes, des schizontes et des mérozoïtes.

Lorsqu'ils arrivent dans le sang, chaque mérozoïte pénètre dans une hématie par endocytose et s'y transforme en trophozoïte. Il grossit et son noyau se divise: c'est alors un schizonte qui se charge de pigment malarique ou hémozoïne. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage de cytoplasme, forme un schizonte mûr ou corps en rosace. Le corps en rosace dilaté et mûr éclate et libère des mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires. Chaque cycle érythrocytaire dure 48 heures pour *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovalae* ou *Plasmodium falciparum* et 72 heures pour *Plasmodium malariae*. Après plusieurs cycles schizogoniques apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexuel: les gamétocytes mâles et femelles.

2.1.4. Faciès épidémiologiques

La classification actuelle tient compte de l'intensité de la transmission (nombre de piqûres infectantes reçues) des sujets réceptifs et des variations saisonnières. Ainsi, on distingue quatre situations épidémiologiques ou faciès et un cas particulier. Ce sont:

- le paludisme endémique à transmission permanente ou continue

Il sévit dans les zones de forêts d'Afrique tropicale bénéficiant d'une pluviométrie importante. La transmission y est intense et s'étale sur toute l'année avec quelques variations saisonnières. Le nombre annuel de piqûres infectantes par homme et par an est de plusieurs centaines. L'infestation constante des sujets est responsable de l'acquisition très rapide de la prémunition vers l'âge de 5 ans; et de son maintien pendant tout le reste de la vie. Ainsi, les adultes et les adolescents sont porteurs de parasites sans pour autant développer des manifestations cliniques importantes.

- le paludisme endémique à transmission saisonnière longue

Il s'agit du paludisme des zones de savane d'Afrique tropicale ayant une saison de pluie de 6 à 8 mois alternant avec une saison sèche. La transmission du paludisme y est permanente avec une diminution voire une courte interruption pendant la saison sèche. Les adultes et les adolescents de ces contrées souffrent rarement d'accès palustres sévères.

- le paludisme endémique à transmission saisonnière courte dite épisodique

Il se rencontre dans la zone sahélienne. La transmission est concentrée sur une courte période de la saison des pluies. Le taux d'inoculation relativement faible est de 1 à 20 piqûres infectantes par homme et par an:

- le paludisme à transmission irrégulière, sporadique, d'altitude

C'est le faciès des régions de haute altitude et des oasis du Sahara. Dans ces zones, les conditions naturelles de température ne permettent pas le développement des vecteurs. On y observe un paludisme épidémique lors des changements écologiques.

- Le cas particulier: le paludisme urbain

La transmission est globalement plus faible en milieu urbain que rural. Le niveau d'immunité est de ce fait plus bas dans les villes que dans les campagnes. L'urbanisation galopante des P.V.D. entraînera donc à long terme une forte diminution de la transmission; avec pour conséquence l'acquisition plus lente de l'immunité. Il faudra dans ce cas s'attendre à une multiplication des formes graves [Baudon;1986].

2.1.5. Immunité antipalustre

2.1.5.1. Historique

La suspicion d'une participation immunologique aux manifestations du paludisme remonte à l'époque de la découverte des plasmodiums. Bon nombre de relevés épidémiologiques de cette époque ont une connotation immunologique. Au début du siècle passé, C.W. Daniels signalent que les Européens qui s'installent dans les régions où le paludisme est hautement endémique souffrent de manifestations aiguës pendant la première année de leur séjour. La gravité s'atténue progressivement au cours des années suivantes. En 1924 Sergent et coll. [Sergent;1950] décrivent la prémunition. La perspective d'un vaccin antipalustre remonte aux années 1970 avec les premières démonstrations d'une immunité protectrice stérilisante chez les sujets vaccinés avec des sporozoïtes irradiés de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*.

2.1.5.2. *Facteurs de l'immunité antipalustre*

Les phénomènes immunologiques impliqués dans le paludisme sont divers et complexes. Deux types d'immunités sont rencontrés: une résistance innée au paludisme et une résistance acquise.

2.1.5.2.1. Résistance innée au paludisme

C'est le cas :

- des sujets ne présentant pas d'antigène Duffy à la surface de leurs hématies. Cette absence d'antigène Duffy leur confère une résistance à *Plasmodium vivax*.
- des porteurs d'hémoglobine S qui seraient protégés des formes graves de *Plasmodium falciparum*.
- des autres modifications de la structure de l'hémoglobine: HBC, HBE, HBF [Modiano;1999].
- des modifications du nombre de chaînes de l'hémoglobine: les thalassémies.
- du déficit en G.6.P.D. qui aurait un rôle protecteur chez les sujets hétérozygotes de sexe féminin.
- des anomalies du cytosquelette: c'est le cas de l'ovalocytose. Les sujets présentant cette anomalie seraient résistants à l'invasion de leurs hématies par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*.

2.1.5.2.2. Immunité spécifique.

L'immunité antipalustre est une immunité partielle non stérilisante et transitoire. Elle n'empêche pas les réinfestations, mais limite la fréquence des accès palustres et leur gravité. Elle disparaît en un ou deux ans si le sujet quitte la zone d'endémie ou se soumet à une chimioprophylaxie antipalustre. Les mécanismes immunologiques et les molécules qui interviennent dans cette immunité ne sont pas encore bien explicités. L'immunité antipalustre est complexe. Il n'existe pas une immunité antipalustre mais des immunités antipalustres, car elle est spécifique d'espèces et de stades évolutifs du parasite.

Le mécanisme de la réaction immunologique est toujours le même. Il commence avec la reconnaissance de l'antigène par des récepteurs spécifiques situés à la surfaces des lymphocytes. Cette reconnaissance de l'antigène conduit à la stimulation des lymphocytes entraînant soit la production de molécules effectrices (immunoglobulines, cytokines, et complément) ou le recrutement de cellules effectrices (macrophages polynucléaires).

L'immunité humorale est exercée par les lymphocytes B. La cellule B reconnaît l'épitope d'un antigène grâce à son récepteur. Dans le cas de l'infection palustre, les plasmodiums présentent de nombreux antigènes et par conséquent de nombreux épitopes. Cette reconnaissance entraîne la multiplication d'une lignée de lymphocytes B qui produiront des anticorps dirigés contre cet épitope. L'immunité cellulaire relève des lymphocytes T. Dans ce cas, la reconnaissance de l'antigène n'entraîne pas la production d'anticorps mais déclenche une réaction de destruction de l'intrus par la production de cellules et de substances cytotoxiques. En outre, ces cytokines sécrétées stimulent d'autres cellules immunitaires (les polynucléaires et les macrophages).

2.1.5.2.3. Fonctionnement

Au cours de la même infection, différentes réponses immunitaires sont développées contre les différents stades évolutifs du parasite. De façon générale, c'est la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui est développée contre les protozoaires intracellulaires alors que celle à médiation humorale est développée contre les formes libres dans le sang ou dans le liquide extra cellulaire.

- Immunité humorale

Les anticorps ont une action spécifique. Ils empêchent la pénétration des cellules par les parasites extra-cellulaires au moment de leur passage dans le sang. Cependant ils n'ont aucun effet sur le parasite qui est déjà à l'intérieur de la cellule. Les anticorps antiplasmodiaux sont d'abord des IgM puis des IgG dirigées contre les différents stades du plasmodium. Les IgM apparaissent et s'élèvent dès le troisième jour de l'infestation, et s'abaissent à partir du vingtième jour. Puis apparaissent les IgG, qui persistent longtemps.

Certains de ces anticorps sont protecteurs tandis que d'autres ne le sont pas. Ces derniers sont des anticorps dits témoins.

- Immunité cellulaire

Elle résulte surtout de l'activité conjuguée des macrophages, des lymphocytes et de la rate. Les lymphocytes T jouent un rôle important dans le contrôle de la multiplication du parasite. Ce sont les lymphocytes T CD4+ qui assurent l'immunité contre les stades majeurs alors que les CD8+ protègent contre les stades hépatiques. Les cellules CD8+ ont une action cytotoxique sur les hépatocytes infectés et sécrètent des interférons gamma (INF γ) qui inhibent la multiplication des parasites. Les cytokines sécrétées par les lymphocytes T: IL2, IL4, IL10, TNF (facteur nécrosant des tumeurs) agissent en augmentant le nombre de cellules effectrices et en élevant leur capacité cytotoxique. C'est le cas de l'interféron gamma en particulier qui peut activer les macrophages pour les rendre capables de tuer les parasites intracellulaires. Ces derniers auraient échappé à la phagocytose sans leur action.

Les macrophages sont des monocytes différenciés. En plus de leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes au système immunitaire, ils sécrètent de nombreuses molécules qui régulent la réaction inflammatoire. Par ailleurs la phagocytose par les macrophages joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre les plus petits parasites. Aussi, l'efficacité de la phagocytose est augmentée par l'opsonisation du parasite qui se fait grâce aux anticorps ou par les composés du complément.

- Interactions entre les cellules

Elles sont complexes. Les anticorps anti-mézoïtes protecteurs amplifient par opsonisation la phagocytose par les macrophages des complexes anticorps-mézoïtes et des hématies parasitées. Les macrophages eux-mêmes sont activés par les lymphocytes T. Par ailleurs, les macrophages induisent la réponse immunitaire en présentant aux lymphocytes T et B les antigènes plasmodiaux issus de la lyse des globules rouges. Les lymphocytes ainsi activés se différencient et se multiplient. Les lymphocytes T effecteurs

activent les macrophages grâce aux lymphokines. Les lymphocytes B synthétisent les anticorps plasmodiaux spécifiques. Les lymphocytes T helpers et suppresseurs modulent la réponse lymphocytaire B.

2.1.5.2.4. Prémunition

La prémunition traduit un état de semi-immunisation des sujets jeunes, contre le paludisme, en zone d'endémie. De la naissance jusqu'à l'âge de six mois, les enfants sont protégés par les anticorps antipalustres maternels et développent peu d'accès palustres. Au-delà de cet âge, on note une décroissance des anticorps maternels. Les enfants deviennent alors fortement réceptifs aux plasmodiums, et développent des accès palustres pouvant comporter des formes graves, mortelles. Les infestations répétées induisent, par les charges parasitaires permanentes qu'elles entretiennent, une semi-immunité caractérisée par l'absence de manifestations cliniques malgré la charge parasitaire. Elles empêchent par le même biais de nouvelles ré-infestations. La présence des plasmodiums est indispensable au maintien de cette immunité partielle.

2.1.5.2.5. Prémunition

Des avancées significatives ont été enregistrées au cours des vingt dernières années dans la mise au point d'un vaccin antipalustre. La meilleure connaissance des mécanismes permettant au parasite d'échapper aux défenses de l'homme sera d'un grand secours dans ce domaine. Le meilleur vaccin antipalustre sera celui qui utilisera une protéine vitale du plasmodium ayant un taux de mutation faible donc qui conserve ses épitopes [Amador;1996]. Quatre types de vaccins sont envisageables selon les stades évolutifs des plasmodiums:

- Le vaccin anti-sporozoïte [Guiguemdé;1990]. Il empêche l'infestation en bloquant les sporozoïtes dès leur inoculation dans l'organisme. Les antigènes de sporozoïtes utilisés sont la protéine circumspozoaire (CSP) et des peptides synthétiques reproduisant cette protéine (NANP3, NANP5, NANP40, NANP50). Les anticorps anti-sporozoïtes produits

par l'organisme contre ces antigènes ne sont pas protecteurs. Ils reflètent plutôt le niveau de transmission de la maladie.

- Le vaccin anti-stades érythrocytaires [Graves;2003] éviterait les manifestations cliniques du paludisme, sans pour autant empêcher l'infestation. L'antigène RESA a été le plus testé à cet effet. Il entraîne la production des anticorps dont le taux semble avoir une corrélation positive avec les manifestations cliniques.

- Le vaccin anti-gamétocyte [Tsuboi;2003] serait le vaccin type capable de bloquer la transmission du paludisme. Il aurait cependant l'inconvénient de ne pas protéger l'individu notamment contre les manifestations cliniques. Les anticorps anti-gamétocytes induits ne sont pas protecteurs. Leurs taux augmentent avec l'intensité de la transmission.

- Le vaccin anti-stades hépatiques [Graves; 2003] fait l'objet de beaucoup de recherches actuellement.

2.1.6. Aspects cliniques

Le paludisme est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité des enfants. Plusieurs formes cliniques sont rencontrées:

- Accès palustre simple

Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'un tableau de gastro-entérite fébrile: associant fièvre, diarrhée et vomissement. L'examen clinique peut révéler un sub-ictère, une hépatomégalie modérée ou une splénomégalie.

- Paludisme grave

Selon l'OMS, il se définit comme étant la présence de fièvre ou d'antécédent de fièvre chez un sujet présentant des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* à l'examen sanguin associées à une ou plusieurs des manifestations suivantes [OMS;2000]:

- Altération de l'état de conscience, coma (score de Blantyre < 3) persistant au moins 30 mn ne pouvant être rapporté à une autre cause;
- Prostration ou faiblesse extrême

- Hémorragie diffuse
 - Ictère
 - Œdème aigu du poumon (ou syndrome de détresse respiratoire aigu)
 - Collapsus circulatoire
 - Hémoglobinurie macroscopique
 - Anémie sévère (taux d'hémoglobine < 6 g /dl ou hématocrite <18 %)
 - Insuffisance rénale (diurèse <12 ml /Kg/24 h) ou créatininémie > 265 mmol/l)
 - Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol /l)
 - Acidose sanguin (Ph artériel < 7,25 ou bicarbonate < 15 mmol /l)
 - Hyperparasitémie (> 5 %)
 - Hyperthermie majeure (T > 40°5)
- Paludisme viscéral évolutif

Il se manifeste par une cachexie fébrile associant une anémie importante et une splénomégalie

- Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Il s'agit d'un accident immuno-allergique grave dû à la quinine. Le tableau clinique est celui d'un choc hypovolémique par hémolyse intra vasculaire massive.

- Paludisme congénital

La transmission par voie trans-placentaire est possible mais n'aboutit à un paludisme maladie de l'enfant que dans un petit nombre de cas (3 pour mille en zone d'hyperendémie).

- Paludisme et grossesse

Le paludisme provoque un faible poids de naissance, une anémie et une splénomégalie chez la mère. *Plasmodium falciparum* est responsable d'accès graves en fin de grossesse et dans le post partum. Il existe des cas d'interruption (avortement ou accouchement prématuré) ou de complications dystociques mécaniques dues à la splénomégalie.

2.1.7. Aspects thérapeutiques

Ils englobent les mesures prophylactiques et le traitement curatif pour les malades.

2.1.7.1. *Lutte contre le paludisme*

Une stratégie globale de lutte antipalustre a été initiée par l'OMS en 1998. Elle est contenue dans le programme nommé: "Roll Back Malaria" (faire reculer le paludisme) [OMS;1998]. Ce programme vise la réduction du paludisme de moitié d'ici l'an 2010 à travers un appui spécifique à 4 types d'interventions que sont:

- le dépistage précoce des cas de paludisme.
- la lutte anti-vectorielle par la promotion des moustiquaires imprégnées et la destruction des gîtes larvaires.
- l'accès au traitement des groupes vulnérables que sont les enfants et les femmes enceintes.
- la prévention et la lutte contre les épidémies.

Ce partenariat mondial destiné à appuyer la lutte contre le paludisme partout où il sévit a vu le jour en 1998. Il a été adopté en 2000 par les chefs d'états africains lors du sommet d'Abuja (Nigeria). Les gouvernements des différents pays ont décidé de prendre des mesures adéquates et durables allant dans le sens de la vulgarisation des moustiquaires imprégnées et de l'amélioration de l'accès des services de santé aux personnes malades [OMS;1998].

Au Burkina Faso, la politique nationale de lutte contre le paludisme s'inspire des objectifs et des cibles définis par ce sommet d'Abuja. Un programme national de lutte

contre le paludisme (PNLP) existe depuis 1991. Il travaille en collaboration avec le Centre National de Formation et de Recherche sur le Paludisme (CNFRP) basé à Ouagadougou, le Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (CRCP) basé à Bobo-dioulasso, le Centre de Recherche en Santé de Nouna (CRSN), l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) et l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé de l'Université de Ouagadougou (UFR/SDS).

2.1.7.2. *Traitement du paludisme*

Plusieurs médicaments sont disponibles. La prescription des antipaludiques tient compte de la sensibilité des souches en présence, du degré d'immunité des patients, de la forme clinique du paludisme, du coût, de la voie d'administration et de la tolérance de la molécule.

2.1.7.2.1. Médicaments disponibles

On distingue deux grands groupes:

- les schizontocides

Ils agissent sur les formes endo-érythrocytaires. Ils ne protègent pas contre les ré-infestations et les rechutes. Ils sont répartis en huit sous groupes. Ce sont:

- les amino-4-quinoléines (les plus utilisées sont la chloroquine et l'amodiaquine);
- les arylméthanols (méfloquine, halofantrine et quinine)
- les antifoliniques (les biguanides et les diamidopyrimides tels la pyriméthamine et le trimétoprine).
- les antifoliques (les sulfones et les sulfamides)

Ils sont habituellement prescrits en association avec les antifoliniques

- les associations de sulfamides et de diamidopyrimides

le Fansidar constitué par l'association pyriméthamine-sulfadoxine

- des antibiotiques (les tétracyclines et les macrolides ont une faible activité schizontocide).

- les gamétocytiques

Il s'agit des amino-8-quinoléïnes. Ces derniers empêchent la transformation des gamétocytes en gamètes et peuvent ainsi rompre le cycle de transmission du paludisme. Le médicament type est la Primaquine. Leur toxicité (méthémoglobinémie et hémolyse) chez les personnes présentant un déficit en G6PD limite leur utilisation.

2.1.7.2.2. Indications thérapeutiques

Pour chacune des formes cliniques, les indications thérapeutiques sont les suivantes:

- Accès palustre simple

En première intention, on préconise de la chloroquine ou de l'amodiaquine; à raison de 10 mg par kg de poids corporel le premier jour, 10 mg le deuxième jour et 5 mg le troisième jour. En deuxième intention, on utilise la sulfadoxine-pyriméthamine à la posologie de 25 mg par kg de poids corporel en prise unique. En troisième intention, la quinine à la posologie de 8mg par kg de poids corporel toutes les 8 heures pendant 8 jours.

Des antipaludiques nouveaux sont venus enrichir la gamme des produits disponibles. Il s'agit essentiellement de la méfloquine (Lariam); de l'halofantrine (Halfan), de l'artémisine ("Quinghasu") et ses dérivés. L'artémisine est un antipaludique naturel dérivé de l' *Artémisia annua l.* plante d'origine chinoise. Un large éventail d'observations cliniques note que l'artémisine et ses dérivés sont des médicaments parasitocides rapidement efficaces dans l'accès palustre simple et le paludisme grave. L'artémisine (per os), l'arthéméther (intramusculaire), l'artésunate (intraveineux) [OMS; 2000] et les supogels d'arthéméther [Traore; 2002] ont tous fourni la preuve de leur bonne tolérance et de la rapidité de leur effet sur la négativation de la parasitémie.

- Accès grave

La prise en charge comporte un traitement anti-parasitaire complété par un traitement adjuvant [OMS; 2000]. La molécule de référence est la quinine en perfusion. On administre une dose de charge à 20 mg de quinine base / kg de poids corporel dans 20 à 30 ml /kg de poids corporel de S.G.I; que l'on fait passer pendant 4 heures. La dose d'entretien équivaut à 10 mg de quinine base par kg de poids corporel dans 20 à 30 ml de SGI administré toutes les 12 heures jusqu'au réveil, à faire passer en deux heures.

Le traitement adjuvant est fonction du tableau clinique. Il peut comporter un traitement anti-convulsivant (diazépan ou phénobarbital), une transfusion sanguine ou des antipyrétiques.

- Paludisme viscéral évolutif

La quinine est contre indiquée. On utilise la chloroquine à la posologie de 5mg par kg de poids corporel par jour pendant 10 jours puis 2mg par kg de poids corporel par jour pendant trois mois.

- Fièvre bilieuse hémoglobunirique

L'administration de la quinine est contre indiquée. On préfère les amino-4-quinoléines. Ils seront associés à une réanimation pouvant comporter une exanguino-transfusion et/ou une épuration rénale.

2.2. CARENCES EN MICRONUTRIMENTS (VITAMINE A et ZINC)

Les carences en micronutriments sont une forme de malnutrition. La malnutrition désigne une déviation de l'état nutritionnel par rapport à une «normale» physiologique. Ces carences en micronutriments surviennent aussi bien au cours des carences globales que de façon isolée.

2.2.1. Carence en vitamine A

Le terme de « vitamine A » désigne les dérivés bêta-ionones (autres que les caroténoïdes) qui possèdent une structure ou une activité biologique comparable à celle de la molécule de base qui est le trans-rétinol (ou rétinol).

Le terme de « provitamine A » est utilisé pour tous les caroténoïdes possédant une activité biologique comparable à celle de la vitamine A. Il en existe une cinquantaine et le plus important quantitativement est le trans-bêta carotène. On parle de carence en vitamine A lorsque le taux de rétinol plasmatique est inférieur à 10 µg / 100 ml ou 0,35 µmol / l. [Amedée-manesme;1989].

2.2.1.1. Aspects épidémiologiques

Les régions du monde les plus touchées sont l'Asie méridionale (depuis l'Afghanistan jusqu'aux Philippines), l'Afrique sahélienne et orientale, l'Amérique centrale et le Nord - Est du Brésil. L'annexe 1 donne (selon l'O.M.S.) l'importance de la carence en vitamine A par pays [Mclaren; 2002]. Dans un certain nombre de ces pays, notamment ceux sahéliens comme le Burkina Faso, le problème se limite à une partie du territoire. Cela s'explique par la variation des conditions climatiques et écologiques d'une région à l'autre [Amedée-manesme;1989].

La carence en vitamine A existe surtout dans les couches sociales défavorisées (les plus pauvres et les moins éduquées de la population). Elle s'observe généralement chez les enfants d'âges préscolaires, entre 6 mois et 6 ans. Ceci n'est pas étonnant, car chez ces enfants, les besoins sont trois fois plus élevés que chez l'adulte. Les garçons paraissent plus touchés que les filles (un rapport de trois garçons pour deux filles a été

signalé, notamment en Indonésie et en Inde). Cette vulnérabilité plus grande des garçons s'accroît avec l'âge [Amedée-manesme;1989].

En ce qui concerne la prévalence de la carence infra-clinique en vitamine A, des calculs récents estiment le nombre d'enfants d'âges préscolaires atteints dans le monde à 250.000.000, et plus de la moitié se trouve dans les pays du Tiers Monde [Mclaren; 2002].

2.2.1.2. Sources de Vitamine A

La vitamine A est présente dans les aliments sous forme d'ester de rétinyl ou de provitamine A. Les esters de rétinyl se rencontrent uniquement dans les aliments d'origine animale comme le foie, le lait, le beurre, le fromage, les œufs, et le poisson.

Les provitamines sous forme de caroténoïdes se rencontrent dans les végétaux. Il faut signaler surtout la haute concentration en bêta-carotène de l'huile de palme non raffinée. Les concentrations sont fonction des conditions de conservation et de cuisson. [Amedée-manesme;1989]. La table de Nordeide donne la composition en nutriments d'aliments couramment consommés en Afrique occidentale (Mali).

2.2.1.3. Besoins en Vitamine A

Les apports recommandés, encore appelés apports de sécurité, sont destinés à maintenir les individus en bonne santé à moyen terme et à leur permettre de constituer des réserves de vitamine A suffisantes pour couvrir leurs besoins journaliers. Ces apports recommandés couvrent en fait les besoins de 97,5 % de la population. Ces besoins ont été récemment revus par un groupe d'experts de la FAO et l'O.M.S. Ils se trouvent dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I: Besoins en vitamine A ($\mu\text{g RE/jour}$) [McLaren; 1994].

ASG	FAO/WHO	ASG	OLSON	ASG	NRC	ASG	UK
0-1	350	-	375	-	375	-	350
-	-	1-1.9	375	1-3	400	1-3	400
1-6	400	2-5.9	400	4-6	500	4-6	500
6-10	400	6-9.9	500	7-10	700	7-10	500
10-12	500	M 10-11.9	600	M 11-51+	1000	M 11-14	600
12-15	600	12-70+	700	-	-	15-50+	700
M 15-18+	600	-	-	-	-	-	-
F 15-18+	500	F 10-70+	600	F 11-51+	800	F 11-51+	600
F Enceinte	600	6-9 mois	+ 200	-	800	-	+ 100
F allaitante	850	0-5.9 mois	+ 400	1 ^{er} 6 mois	1300	-	+ 350
	-	6 mois +	+ 320	2 ^{er} 6 mois	1200	-	-

ASG = Groupe d'Age et de Sexe

FAO/WHO = [Food and Agriculture Organization/ World Health Organization, 1988]

NRC = [Conseil National de la Recherche, 1989]

OLSON = [Olson, 1987]

UK = [Royaumes Unis: quantité dans les valeurs de référence en diététique, 1991]

2.2.1.4. Disponibilité en Vitamine A

Comme l'indique le tableau II, cette disponibilité varie d'un pays à l'autre en fonction du niveau de développement socio-économique.

Tableau II: Disponibilité en vitamine A d'origine alimentaire dans quelques pays d'Afrique et d'Asie où la xérophthalmie est fréquente (en µg par personne et par jour)

Pays	Rétinol	Caroténoïdes	Equivalent Retinol
Afghanistan	142	156	298
Bangladesh	48	198	246
Burkina Faso	68	108	176
Indonésie	26	241	267

2.2.1.5. Métabolisme

L'alimentation apporte à l'organisme des dérivés de la vitamine A (principalement sous forme d'esters de rétinol) et des provitamines (sous forme de bêta-carotènes). Après hydrolyse, le rétinol est incorporé aux micelles formés sous l'influence des sécrétions biliaires avant d'être absorbé.

A l'intérieur de la cellule intestinale, le rétinol est ré-estérifié essentiellement en palmitate de rétinol, incorporé aux chilo-microns et excrété dans la lymphe. Il rejoint la circulation générale par le canal thoracique. Une faible quantité est absorbée directement et atteint le foie par le système porte.

Les provitamines A sont absorbées sans clivage puis hydroxylées en rétinol dans la cellule intestinale. Le rétinol peut alors être réduit en rétinol qui est transporté par les chilo-microns. On ne connaît pas la quantité de rétinol produit à partir des bêta-carotènes. Une faible quantité de bêta-carotène ne subit aucune hydrolyse et gagne le foie par le canal thoracique puis la circulation générale. Chez un sujet normal, 80 % des composés vitaminiques A et 50 % des provitamines A de l'alimentation sont absorbés dans

l'intestin. Une fois absorbée, 90% de la réserve de l'organisme en vitamine A se trouvent concentrées dans le foie, 40 % seront utilisés immédiatement. Le reste est stocké sous forme d'ester de rétinol après une action de la rétinol-acetyl-transférase.

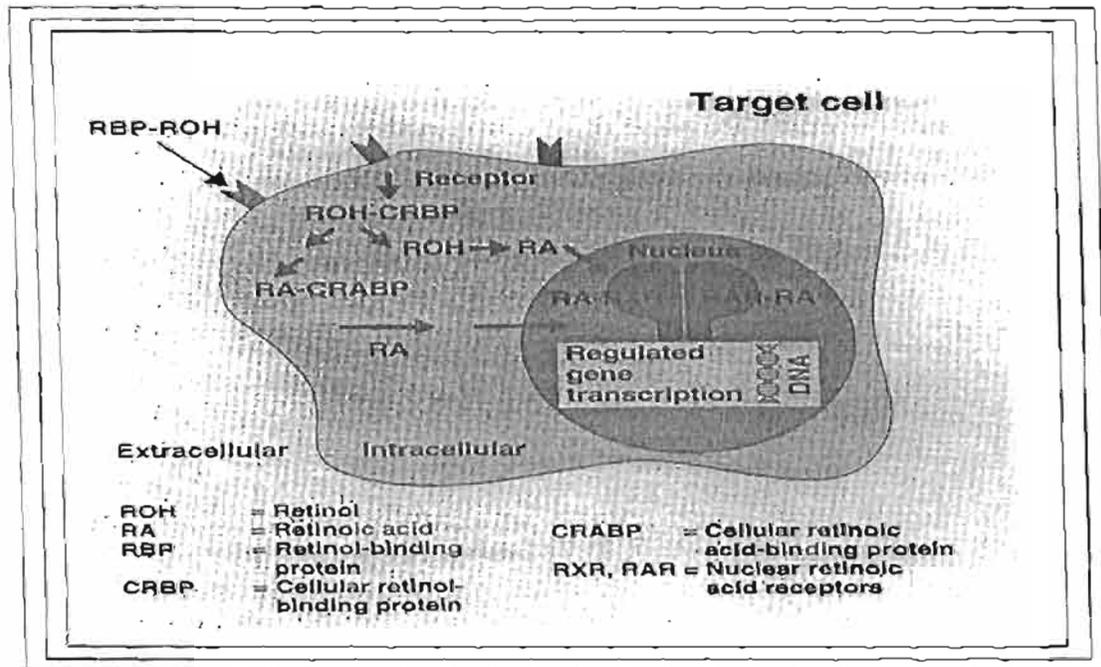


Figure 1: Biologie moléculaire de la vitamine A

2.2.1.6. *Fonctions de la Vitamine A*

En plus de la fonction immunitaire, la vitamine A assure plusieurs autres fonctions [McLaren; 2002] qui sont:

- La vision

L'adaptation à l'obscurité est un phénomène physico-chimique lié à la présence dans les bâtonnets de rhodopsine, pigment photo sensible dont la décomposition par une lumière de faible intensité déclenche un influx nerveux. Sa synthèse se fait à partir du 11-cis-rétinal qui est fourni d'une part, par la décomposition de la rhodopsine elle-même, et d'autre part, par la transformation du rétinol d'origine plasmatisque.

- La fonction cellulaire

Grâce à ses récepteurs, l'acide rétinoïque agit directement sur l'expression du génome et a une grande importance dans les mécanismes d'embryogenèse. Il est possible que le rétinol possède aussi un récepteur spécifique. Ce mécanisme essentiel prouve l'importance de la vitamine A dans la régulation et la différenciation cellulaire et explique peut être son rôle dans le développement des cancers. Au cours des déficits en vitamine A, les cellules sécrétrices de mucus (dans de nombreux tissus épithéliaux) sont remplacées par des cellules kératinogènes. Ce phénomène est la cause de la xérose et de la kératinisation de la conjonctive, de la cornée et d'autres tissus. La synthèse de certaines protéines serait aussi sous la dépendance directe de la vitamine A.

- La reproduction

Les études chez l'animal montrent l'implication de la vitamine A dans la spermatogenèse, la prévention de la nécrose placentaire et de la résorption [McClaren; 2002].

- L'hématopoïèse

Il existe un lien entre le fer et la vitamine A dans l'érythropoïèse. L'anémie sidéropénique répond mieux à la supplémentation en fer si l'on y ajoute de la vitamine A. Le mécanisme de cet effet n'est pas encore élucidé [Amedée-manesme; 1989].

- La croissance

La vitamine A intervient dans la croissance normale de l'appareil locomoteur. Plusieurs études ont montré l'altération de la croissance au cours des déficits en vitamine A, et une accélération de celle-ci avec une supplémentation [Amedée-manesme; 1989].

2.2.2. CARENCE EN ZINC

Le zinc est un élément métallique de numéro atomique $Z = 30$, de masse atomique $M = 65,37$ et de symbole Zn ; il appartient au groupe IIb de la classification périodique des éléments. L'organisme contient environ 2 g de zinc et 85 à 90 % de ce métal est fixé. Le zinc de la peau, celui des cheveux, des muscles et des os ne rejoint plus le pool systémique. Ce pool fixé ne se libère qu'en cas de catabolisme des tissus au cours de processus physiologiques ou pathologiques, et non pas en cas de déficit. Le zinc contenu dans le plasma constitue avec une proportion du zinc contenu dans le foie le pool labile. La faiblesse de ce dernier pool explique la prévalence élevée des carences en zinc et la nécessité des suppléments [Hambidge;1982].

2.2.2.1. Aspects épidémiologiques

On parle de carence en zinc lorsque la zincémie est inférieure à $0.7 \mu\text{g/ml}$. Contrairement à la vitamine A, l'iode et le fer, très peu d'études existent sur l'ampleur de la carence en zinc dans le monde. Dans les P.V.D le régime alimentaire est essentiellement à base de céréales et de feuilles. Ce régime est pauvre en zinc, et contient beaucoup de phytates qui complexent l'absorption de ce métal et diminuent sa biodisponibilité à 15 % [Wise;1995].

2.2.2.2. Sources du Zinc

Le zinc provient essentiellement des aliments d'origine animale (viande, lait, œufs). Les céréales ont une faible concentration en zinc.

2.2.2.3. Besoins en Zinc

Les apports recommandés sont ceux qui couvrent les besoins de 97% de la population. Ils sont fonction de l'âge et du sexe. Pendant l'enfance, les besoins en zinc sont estimés à 3 mg par jour lors des 6 premiers mois de la vie, et à 5 mg par jour au cours des six mois suivants. Les enfants de 10 ans ont besoin de 10 mg de zinc par jour, les adolescents et les adultes 10-15 mg, les femmes enceintes 20 mg et celles allaitantes 25 mg [Gittelsohn;1997].

2.2.2.4. Métabolisme du zinc

La bio-disponibilité du zinc alimentaire dépend de la teneur des aliments consommés, de l'environnement intestinal et des facteurs systémiques. [O'dell; 1979]. En effet, la présence dans les aliments de certains antagonistes ou agonistes influe sur la quantité totale de zinc absorbée. Parmi les antagonistes, nous avons les phosphates, les oxalates, les carbonates, les tannates, les phytates et les poly-phénols. Les agonistes sont: les acides carboxyliques, les acides aminés, les acides gras et certains sucres dont le glucose. Il existe aussi des métaux compétitifs comme le fer et le cuivre. La croissance chez les enfants et les nourrissons de même que la grossesse et la lactation entraînent une augmentation de l'absorption du zinc. Cette dernière est fortement diminuée au cours des processus infectieux et des stress traumatiques.

Dans le sang, le zinc se lie à l'albumine et dans une moindre mesure aux gamma-2-macro-globulines et aux oligopeptides. Il est ainsi transporté vers la cellule cible où il exerce ses fonctions.

2.2.2.5. Fonctions du Zinc

Le zinc a une structure catalytique et joue un rôle dans la régulation de plus de 200 métallo-enzymes et précurseurs des polymères. Il intervient dans la transcription des gènes, le fonctionnement des récepteurs hormonaux et la transduction des signaux. Il est donc essentiel dans le métabolisme humain, la croissance et la reproduction [Dorup;1991]. Il est intégré dans le mécanisme de plusieurs métabolismes tissulaires comme la transformation des hydrates de carbones en énergie, la synthèse des acides nucléiques, des protéines, des lipides, de l'hème. Le zinc intervient dans l'expression des gènes dans l'embryogenèse et dans l'apoptose.

2.2.3. DIAGNOSTIC DES CARENCES EN MICRONUTRIMENTS

Le diagnostic des carences en micronutriments passe par un examen clinique et des examens paracliniques.

2.2.3.1. Examen clinique

La carence en vitamine A affecte les structures épithéliales de plusieurs organes; l'atteinte de l'œil est la plus évidente. Celle des épithéliums des voies respiratoires et digestives favorisent la survenue des affections respiratoires et digestives [Barreto; 1994]. Les atteintes de l'œil peuvent être externes avec atteinte de la conjonctive (xérophtalmie) ou internes, avec baisse de la sensibilité de la rétine à la lumière (héméralopie).

La manifestation clinique spécifique de la carence en zinc est l'acrodermatite enteropathique. Elle entraîne aussi des tremblements, une altération du goût de l'odorat et un hypogonadisme. La carence en zinc accentue la cécité nocturne, altère la mémoire et la spermatogénèse [Aggett, 1995].

2.2.3.2. Examens paracliniques

Le diagnostic des carences en micronutriments peut être évoqué après un examen clinique; mais le diagnostic de certitude est apporté par un ou plusieurs examens paracliniques. La biochimie permet un diagnostic antérieur à l'anthropométrie, elle-même antérieure à la clinique. L'intérêt de la biochimie réside dans les avantages de la précocité du diagnostic donc de l'intervention. Cependant, dans les pays à faible revenu, la réalisation, le stockage, le transport, et l'analyse des prélèvements peuvent être problématiques et coûteux.

2.2.3.2.1. Examens paracliniques pour le diagnostic de la carence en vitamine A

Plusieurs examens paracliniques existent pour le diagnostic de la carence en vitamine A. Le dosage du rétinol plasmatique et le test d'imprégnation oculaire sont les plus utilisés.

- Le rétinol plasmatique

La concentration plasmatique de vitamine A ne reflète les réserves de l'organisme que lorsque les réserves hépatiques sont en grande partie épuisées et que la concentration plasmatique est inférieure à 10µg pour 100 ml ou 0,35 µmol/ l.

Le dosage du rétinol plasmatique peut être utile pour évaluer le statut vitaminique A d'une population. Si plus de 5 % de la population a un taux plasmatique inférieur à 10 µg/100 ml, cela pose un problème de santé publique pour le pays.

- Le test d'imprégnation oculaire

Le test d'imprégnation oculaire est basé sur la différenciation cellulaire induite par la vitamine A. Il a l'avantage d'être non invasif, fiable et peu coûteux. Il semble donc tout à fait adapté au dépistage de masse dans les PVD [Natadisastra;1988]. Ses limites sont cependant importantes à souligner. Chez les sujets jeunes le test est difficile à pratiquer voire impossible si l'enfant pleure. Les formes intermédiaires sont d'interprétation difficile. Sur le terrain l'humidité affecte la qualité du papier et une trop grande chaleur (40°C) empêche le transfert du papier sur la lame. Le pourcentage de sujets dits déficitaires est augmenté en cas de trachome, de conjonctivite ou de limbo-conjonctivite tropicale.

2.2.3.2.2. Examens paracliniques pour le diagnostic de la carence en zinc

Plusieurs examens paracliniques permettent d'apprécier les réserves en zinc de l'organisme. Ce sont:

- Le dosage du zinc plasmatique

Elle doit être interprétée avec précautions, car cette concentration varie en fonction du dernier repas et des mécanismes homéostatiques qui tentent de maintenir constant le taux dans les cas d'insuffisance d'apport. Au cours des famines, le catabolisme tissulaire entraîne aussi une élévation de la zincémie. La consommation de certains aliments et l'accélération de la synthèse tissulaire peuvent faire chuter le taux de zinc du plasma. Cela

se voit chez les enfants durant les périodes de fortes croissances ainsi que lors la phase anabolique de guérison.

- Le dosage du zinc contenu dans les tissus

- Les tentatives de doser le zinc des cheveux ont montré leurs limites [Hambidges; 1982]. En effet, on note une diminution paradoxale du taux de zinc contenu dans les cheveux malgré une augmentation des apports. Cependant, compte tenu de la lenteur observée dans la variation du taux de zinc des cheveux, certains auteurs l'utilisent comme indicateur des carences chroniques en zinc.

- Au cours des carences aiguës le zinc des leucocytes, surtout celui des neutrophiles est un bon indicateur quantitatif.

- L'excrétion urinaire de zinc peut aussi être utilisée [Verus; 1994]

2.2.4. Lutte contre les carences en micronutriments

Au cours des dernières décennies, trois grands types d'intervention sont mises en pratique dans de nombreux endroits du globe; chacun ayant ses avantages et ses inconvénients. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées simultanément [Mclaren; 2002].

2.2.4.1. Modifications alimentaires

Il va du principe que la majorité des peuples vit dans un environnement capable de répondre à tous leurs besoins nutritionnels, y compris celui en micronutriments. Cela passe par la production et la consommation courante des aliments locaux riches en micronutriments, et surtout par la consommation des aliments d'origine animale.

2.2.4.2. Fortification

Des recherches sont menées dans le domaine biologique. Elles visent la modification génétique de certaines cultures locales afin d'augmenter leur concentration en micronutriments essentiels. C'est le cas par exemple du riz dans lequel on a introduit un gène pour la production de bêta carotène.

2.2.4.3. Supplémentation

De fortes doses de vitamine A sous forme orale ou injectable ont souvent été administrées à titre préventif. Le tableau III ci-dessous donne le schéma d'administration universelle de la vitamine A chez les groupes vulnérables

Tableau III: Schéma d'administration universelle de la vitamine A chez les enfants d'âges préscolaires et les femmes allaitantes

Enfants de 1 à 6 ans	200.000 UI de vitamine A p.o. tous les 3 à 6 mois.
Nourrissons de 6 à 11 mois	100.000 UI de vitamine A p.o. tous les 3 à 6 mois. La vaccination contre la rougeole constitue une excellente occasion d'administration l'une des ces doses
Femmes allaitantes	200.000 UI de vitamine A p.o. en une fois: à l'accouchement ou dans les 8 premières semaines (si allaitement) ou les 6 premières semaines (si pas allaitement) du post partum pour protéger la mère et augmenter les taux de vitamine A dans le lait maternel, afin de mieux protéger l'enfant.

La supplémentation en zinc est aussi pratiquée. Elle a donné de bons résultats chez les enfants malnutris cliniques [Chevalier;1994]. Les essais futurs sont orientés vers son utilisation chez les personnes infectées par le V.I.H [Mocchegiani; 2000]. Cependant, ces suppléments ne sont pas toujours sans danger. En effet, des fortes doses de vitamine A peuvent entraîner des malformations congénitales ou créer une immunodépression [Mclaren; 2002]. Quant au zinc, il est considéré comme étant relativement non toxique, particulièrement sous forme orale. Mais, en cas de prise excessive, certaines manifestations peuvent apparaître: troubles digestifs (vomissement, épigastralgie), léthargies et asthénie. Une prise de 100 à 300 mg de zinc par jour au lieu des 15 mg nécessaires, induit un déficit en cuivre et provoque une anémie, une neutropénie, et aussi un dysfonctionnement du système immunitaire. Il déprime la stimulation lymphocytaire, la migration chimiotactique, et la phagocytose [Gary; 1990].

2.3. MICRONUTRIMENTS ET IMMUNITÉ

Le système immunitaire comprend l'ensemble des structures et processus qui assurent la défense de l'organisme contre les pathogènes potentiels. Les micronutriments interviennent à tous les niveaux de ce système de défense, depuis la formation des barrières naturelles jusqu'à l'acquisition et le fonctionnement de l'immunité spécifique [Sempertegui; 1996].

2.3.1. Micronutriments et fonctionnement du système immunitaire

2.3.1.1. Rappel sur le fonctionnement du système immunitaire

Les défenses de l'organisme sont regroupées en défense spécifique et non spécifique. L'immunité non spécifique incombe aux barrières naturelles (annexe 3) et aux cellules phagocytaires. Elle fonctionne de façon stéréotypée quelque soit la nature de l'agresseur.

L'immunité spécifique est assurée par les Lymphocytes B et T. Toutes les cellules immunitaires proviennent d'une cellule souche située dans la moelle osseuse. La cellule souche va se multiplier et donner par différenciation au niveau des différents organes lymphoïdes (moelle osseuse, thymus, rate, ganglions lymphatiques) les différents types de cellules (annexe 4).

Les cellules B assurent une immunité dite humorale. Elles produisent des anticorps dirigés spécifiquement contre les différentes structures antigéniques des intrus. Elle peut se transférer à un sujet non immun par le sérum.

Les cellules T assurent une immunité dite cellulaire. Cette immunité fournit des cellules dirigées spécifiquement contre l'agresseur qui a stimulé leur production. L'immunité cellulaire ne se transfère pas par le sérum, mais par un apport de cellules.

En réalité, face à un pathogène donné, les défenses spécifiques et non spécifiques travaillent ensemble. C'est ainsi que les lymphocytes interagissent et coordonnent leurs efforts avec les cellules phagocytaires. Cette interaction se fait grâce aux différentes cytokines (interleukines, interférons. et "tumor necrosis factor" etc).

2.3.1.2. Action des micronutriments sur l'immunité non spécifique

Les carences en vitamine A et en zinc entraînent une altération des épithéliums des muqueuses digestives, respiratoires, urinaires et oculaires [Barreto; 1994]. Ces muqueuses lésées deviennent fragiles et ne constituent plus des barrières efficaces. Les cellules phagocytaires ne sont plus produites en nombre suffisant. Celles qui existent voient leurs capacités chimiotactique et phagocytaire diminuées [Jacotot; 1978].

2.3.1.3. Action des micronutriments sur l'immunité spécifique

Lors des carences en vitamine A et en zinc l'immunité spécifique est la plus atteinte. La lymphopoïèse est fortement altérée. Le Facteur Thymique Sérique (FTS) découvert par Bach en 1972 [Bach; 1979] est l'une des principales hormones thymiques responsables de la maturation lymphocytaire [Jackson; 1980, Jambon; 1988]. Ce FTS a besoin de se coupler à un atome de zinc pour devenir biologiquement actif [Dardenne; 1982]. Lors de la carence en vitamine A et en zinc la sélection et la maturation des lymphocytes T est très compromise [Wellinghausen; 2001]. Il en résulte une diminution de la population totale des lymphocytes B T [Jacotot; 1978]. Les rares cellules B existantes ne produisent plus suffisamment d'anticorps et les cellules T sécrètent moins de cytokines [Jacotot; 1978].

2.4. MICRONUTRIMENTS ET THYMUS

Du grec “thymos” qui signifie excroissance charnue, le thymus est développé à partir de la troisième fente branchiale, de même que les glandes thyroïdes et parathyroïdes. Au cours des carences nutritionnelles le thymus est l'organe le plus profondément et le plus précocement atteint [Beiseil, 1992]. Ses dysfonctionnements expliquent en partie l'impact des carences nutritionnelles sur le système immunitaire dans son ensemble [Miller, 1991].

2.4.1. Rappel sur le thymus

2.4.1.1. Aspect anatomique

Le thymus est une glande bilobée de couleur gris-rosée, situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur, au niveau de l'espace rétro-sternal [Romanes; 1986]. Chez des enfants il commence au bord inférieur de la thyroïde (situé au niveau du cou) et plonge dans la cavité thoracique, jusqu'à hauteur des troisièmes ou quatrièmes cartilages sterno-costaux. Le thymus est relié à la thyroïde par le ligament thyro-thymique et la veine thyroïde inférieure.

Le thymus est constitué de deux lobes: droit et gauche, unis par un tissu conjonctif lâche; le lobe gauche est nettement plus hypertrophié que le lobe droit. Le poids et la taille de la glande varient avec l'âge. Chez le fœtus et le nouveau-né, le thymus pèse environ 12 g; il est aussi grand que le cœur. Il augmente de taille rapidement durant les deux premières années de la vie de l'enfant et atteint son maximum (environ 40 g) à l'âge de 11 à 15 ans. Puis commence l'involution de la glande, marquée par une disparition progressive du tissu glandulaire qui est remplacé par du tissu conjonctif. Vers l'âge de 60 ans, le thymus revient à 10 - 15 g. Cependant, le début ainsi que la vitesse de cette involution varient d'un individu à l'autre.

2.4.1.2. Aspect histologique

Le thymus est entouré d'une capsule conjonctive dont les trabécules divisent les deux lobes en lobules. Chaque lobule est constitué de deux zones : l'une périphérique plus sombre (zone corticale ou cortex), et l'autre centrale plus claire (zone médullaire ou médulla). On retrouve les mêmes types de cellules (cellules épithéliales et lymphocytes) dans les deux zones; seules les proportions varient d'une zone à l'autre. Le thymus peut donc être considéré comme un épithélium infiltré de lymphocytes selon un gradient décroissant du cortex à la médulla (annexe 5). Les cellules réticulaires thymiques sont d'origine épithéliale endoblastique. Dans la médullaire, elles s'enroulent en formations arrondies appelées corpuscules de Hassal ou corpuscules concentriques. Ces derniers jouent un rôle clef dans la maturation des thymocytes. Il existe deux autres types de cellules d'origine monocyttaire. Ce sont les macrophages chargés de l'élimination des thymocytes suite à la sélection négative et les cellules interdigitées (IDC) qui interviennent dans l'un des processus finaux de la maturation, mais dont le rôle exact n'est pas encore élucidé.

2.4.1.3. Aspect fonctionnel

Selon la nomenclature anatomique internationale, le thymus est une glande endocrine. A l'heure actuelle, il est considéré comme organe d'hématopoïèse et de défense immunologique. Outre le thymus, ce groupe comprend la moelle osseuse rouge, les follicules lymphatiques et la rate. C'est au niveau du thymus que les lymphocytes T apprennent à reconnaître le soi et acquièrent les différents marqueurs de surfaces que sont les récepteurs des cellules T (TCR) et les clusters de différenciations (CD).

Le thymus produit aussi différentes hormones (thymosine, thymopoïétine et facteurs thymiques) qui interviennent dans la maturation des lymphocytes T au niveau des organes effecteurs [Bach; 1973].

2.4.2. Micronutriments et le fonctionnement du thymus

Les carences sub-cliniques et sévères en vitamine A ou en zinc provoquent une atrophie du thymus. La glande peut de ce fait se résumer aux deux aponévroses (on parle de thymectomie nutritionnelle) [Beisel; 1992]. La thymectomie et ses conséquences proviennent du fait que le zinc et la vitamine A empêchent l'apoptose des thymocytes [Watson; 1984]. Cette mort programmée est à l'origine de la forte réduction de la population thymocytaire. Le zinc est aussi indispensable dans la formation de la forme active de la thymuline (l'hormone de la maturation des lymphocytes T). [Dardenne; 1982]. L'annexe 6 résume les différentes actions du zinc sur l'ontogenèse des lymphocytes T au niveau du thymus.

L'atrophie du thymus s'accompagne d'une forte réduction du nombre des lymphocytes T du sang périphérique et du canal thoracique. Les organes effecteurs deviennent hypoplasiques, car leurs régions dites aires thymo-dépendantes ne se peuplent plus de lymphocytes. Les lymphocytes T ne portent plus les marqueurs de différenciation thymique. Les lymphocytes et monocytes ne s'accumulent plus dans les lieux de réintroduction des antigènes auxquels l'organisme était sensibilisé. Les réactions d'hypersensibilité retardées sont abolies [Cordelier. 1982].

Toutes les fonctions relevant de l'immunité à médiation cellulaire sont supprimées. Par contre, l'immunité humorale est moins affectée. Si la production d'anticorps contre certains antigènes (dits thymo-dépendants) est diminuée, la réponse humorale à d'autres antigènes (dits thymo-indépendants ou auto-antigènes) est conservée, voire augmentée [Cordelier. 1982]. Les réponses les plus affectées sont celles associées à l'élaboration d'anticorps de classe IgG, la production d'IgM est peu modifiée.

2.4.3. Méthodes d'exploration du thymus

L'exploration du thymus peut être fonctionnelle ou morphologique. Il existe une corrélation entre la masse et la fonction thymique. En effet, plus la masse thymique est importante, plus la concentration en thymuline et le nombre de lymphocytes T sont élevés. Cela augmente l'intérêt d'une approche non invasive susceptible d'estimer indirectement la fonction thymique [Chevalier; 1994].

2.4.3.1. Exploration fonctionnelle

Elle se fait par le dosage des hormones thymiques et la numération des différentes populations lymphocytaires d'origine thymique. Le coût élevé de ces deux techniques motive donc le recours à d'autres types d'explorations fiables et peu onéreuses, donc indiquées pour les P.V.D. C'est ainsi que la masse thymique sera utilisée comme reflet de la fonction thymique.

2.4.3.2. Exploration de la masse thymique

Plusieurs méthodes permettent l'exploration de la masse thymique. Ce sont:

- Exploration post mortem et biopsie

Pendant longtemps, l'étude du thymus a été une approche pondérale ou volumétrique uniquement par nécropsie [Aref; 1982]. Certains auteurs ont souvent profité d'une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire pour effectuer des biopsies sur le thymus.

- Etude *in situ*.

Plusieurs techniques d'imagerie sont utilisables. Ce sont:

- La radiologie standard

Dès 1960 des mesures sur les clichés de l'image médiastinale cardiothymique rapportent la difficulté de définir les bords du thymus. La visibilité radiologique est banale jusqu'à l'âge de deux ans. La radiographie thoracique ne permet qu'une estimation

purement qualitative de l'image thymique (l'absence d'image thymique décelable correspondant à une atrophie de la glande).

- La tomographie.

Le scanner permet de distinguer les contours de la glande et de bien séparer le thymus des autres structures médiastinales. Cette précision augmente si on injecte un produit de contraste avant la prise de l'image thymique. Il favorise ainsi une observation quantitative. Diverses mesures de la glande selon des axes standardisés permettent de diagnostiquer les anomalies thymiques. Deux mesures sont couramment utilisées (l'épaisseur et la largeur) même si la simple mesure de l'épaisseur est un indicateur déjà sensible.

- L'échographie

Contrairement à ce qui a pu être dit quelque fois, l'échographie n'est pas le scanner du pauvre mais un outil de diagnostic à part entière. Son utilisation est peu contraignante et ses applications très larges. Elle permet de recueillir une diversité d'informations, et donne la possibilité de guidage lors des prélèvements ou des gestes thérapeutiques. Elle n'irradie pas le patient et ses dépenses de fonctionnement sont faibles [Pourcelot; 1996].

Avec une sonde sectorielle, essentiellement au niveau de la fosse supra-sternale, le thymus est facilement identifiable malgré la variabilité due aux contractions cardiaques. Il apparaît comme une glande bien visible, moulée sur le cœur et les gros vaisseaux. Son échogénéicité est similaire à celle du foie et de la rate [Hasselbach, 1999].

2.5. MICRONUTRIMENTS ET IMMUNITÉ ANTIPALUSTRE

L'acquisition d'une bonne immunité antipalustre passe par une diminution de la chimioprophylaxie, la présence en nombre suffisant des différentes populations lymphocytaires; et une production optimale des différentes cytokines qui sont indispensables à la mise en œuvre de la coopération cellulaire. De par ces actions bénéfiques sur l'immunité spécifique, on s'attend donc à une stimulation de toutes les composantes de l'immunité antipalustre par ces micronutriments.

2.5.1. Action non spécifique

Les sels de zinc possèdent un effet inhibiteur sur la prolifération des protozoaires avec lesquels ils entrent en contact [Harrap; 1983]. Par ailleurs, de par leur action antioxydante, le zinc et la vitamine A renforcent les membranes des cellules (hématies) et les protègent contre la lyse et les germes [Greene; 1999]. Cette inhibition de contact s'exercera sur les formes extracellulaires chez l'homme et sur les gamétocytes chez le vecteur. Ils pourraient de ce fait réduire la transmission et l'infestation due aux plasmodiums.

2.5.2. Action sur la prémunition

Le zinc et la vitamine A stimulent le système immunitaire sans éradiquer les plasmodiums présents chez les sujets. De ce fait, à l'opposé des autres méthodes de prophylaxie (chimioprophylaxie et lutte anti-vectorielle), ils n'entravent pas l'acquisition de la prémunition.

2.5.3. Action sur l'immunité complète

Le zinc et la vitamine A exercent un effet bénéfique aussi bien sur l'immunité humorale que sur l'immunité à médiation cellulaire.

2.5.3.1. Action sur l'immunité humorale

La vitamine A favorise la multiplication et la maturation des lymphocytes B ainsi que la production et la diffusion des anticorps [Moriguchi; 1996]. Le zinc stimule la

production des anticorps dirigés contre les antigènes T-dépendants [Cordelier; 1982]. Cette production optimale des différents anticorps antipalustres devrait donc induire une bonne protection contre les formes extracellulaires des plasmodiums.

2.5.3.2. Action sur l'immunité cellulaire

Le zinc permet un bon fonctionnement du thymus, ce qui se traduit par une production des cellules T matures en nombre suffisant et une sécrétion optimale des cytokines [Wellinghausen; 2001]. Cette action devrait donc se traduire par une bonne immunisation contre les formes intracellulaires des plasmodiums.

1. PROBLEMATIQUE

L'Afrique paie un lourd tribut au paludisme avec 85 % des cas annuels pour seulement 8% de la population mondiale [OMS; 1998]. La chimiothérapie systématique des cas fébriles préconisée par l'OMS et les schémas nationaux de lutte contre le paludisme se heurtent aux difficultés de compliance au traitement antimalarique et à l'apparition d'une résistance du parasite [Guiguemdé; 1988]. En plus, le coût élevé ainsi que les problèmes d'intolérance aux associations thérapeutiques limitent l'utilisation de ces dernières sur le terrain.

Quant à la carence en vitamine A, elle affecte 40 millions d'enfants d'âge préscolaire dans le monde. L'importance de cette carence a été focalisée pendant de nombreuses années sur sa seule manifestation oculaire. En effet, elle demeure la première cause de cécité évitable dans les pays en développement, avec 13 millions d'enfants atteints de lésions oculaires [Mclaren; 2002]. Cependant, une déficience même sub-clinique en ce micronutriment essentiel, peut entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité infantiles. L'OMS estime qu'une augmentation de l'apport en vitamine A éviterait le décès de 1 à 2 millions d'enfants chaque année [Humphrey; 1992]. Il en est de même pour la carence en zinc, autre micronutriment indispensable à la croissance et au bon fonctionnement du système immunitaire. L'apport de zinc réduit la durée et la gravité des maladies diarrhéiques [Black; 1998] et dans une moindre mesure l'incidence des infections respiratoires [Sempertegui; 1996]. Le zinc joue également un rôle d'antioxydant en tant que co-facteur dans la neutralisation des radicaux libres. Le zinc et la vitamine A jouent donc un rôle essentiel au niveau immunitaire [Kramer; 1993]. L'intervention de ces micronutriments sur le système immunitaire est surtout perceptible au niveau du thymus, qui est à la fois l'organe clef de l'immunité et le baromètre de l'état nutritionnel [Beisel; 1992].

L'association du zinc à la vitamine A semble très judicieuse car il existe une synergie entre ces micronutriments, le zinc étant impliqué dans le métabolisme de la

vitamine A [Smith; 1994]. De plus, aux doses recommandées la tolérance de ces deux micronutriments est excellente. [Gary; 1990].

Dans les pays en développement comme le Burkina Faso, sévissent à la fois une prévalence élevée de la carence en micronutriments [INSD; 2000] et une hyperendémicité palustre [Ministère de la santé; 1993]. Les enfants de moins de 5 ans constituent avec les femmes enceintes et celles allaitantes les groupes les plus touchés.

Dans ces conditions, une double supplémentation en zinc-vitamine A des groupes vulnérables, basée sur les propriétés anti-infectieuse de la vitamine A et immunostimulante du zinc, rehaussera le potentiel de défense de ces derniers. Cette double supplémentation pourrait de ce fait, constituer un adjuvant efficace dans la prévention et la prise en charge des accès palustre.

2. REVUE DE LA LITTERATURE

Cette revue sera structurée en 3 parties: l'immunité antipalustre, les interactions entre paludisme et micronutriments et l'impact des micronutriments sur le thymus.

2.1. TRAVEAUX SUR L'IMMUNITE ANTIPALUSTRE

Guiguemdé T.R. et al. [Guiguemdé; 1992] dans la région de Bobo-Dioulasso, soulignent l'augmentation de la résistance de l'organisme contre le paludisme avec l'âge des sujets. Dans la première étude 73,1% des malades reçus dans les formations sanitaires de trois villages de la région de Bobo-Dioulasso avaient moins de 5 ans. Dans la deuxième étude, l'indice plasmodique était de 23% chez les adultes contre 62% chez les enfants. Les parasitémiées étaient comprises entre 6 et 145.000 chez les adultes contre 6 à 426.000 chez les enfants. La médiane était de 8800 chez les enfants et de 696 chez les adultes. Cependant, le seuil de parasitémie pour la manifestation des signes cliniques était plus bas chez les adultes que chez les enfants. Ils ont aussi constaté que l'urbanisation n'avait apporté aucun changement dans le profil immunitaire des sujets adultes.

Blaird J.K. et al. [Blaird; 1998] ont constaté chez des sujets javanais non immuns ayant migré en Iran un renforcement de l'immunité antipalustre avec l'âge. Ils expliquent cela par une diminution de la production de lymphocytes T vierges avec l'âge liée à l'involution du thymus avec l'âge. Cette baisse est compensée par une augmentation de la vitesse de stimulation des cellules T mémoires .

Wattier H. et al. [Wattier; 1994] ont mis en évidence l'importance de l'immunité à médiation cellulaire dans la guérison complète des souris infectées par *Plasmodium chabaudi*.

Dans la même année **Taylor R. et PHILIPS R.S.** [Taylor; 1994] ont démontré chez les souris le rôle des cellules T CD4+ th1 ou th2 dans la protection contre la forme asexuée de *Plasmodium chabaudi* .

Guiguemdé T.R. et al. [Guiguemdé; 1988] n'ont trouvé aucune efficacité du vaccin anti-sporozoïte (NANP) 3-TT bien que le taux des anticorps antipalustre soit augmenté. L'étude s'est déroulée dans la vallée du Kou: une zone irriguée située au nord de Bobo-Dioulasso; caractérisée par une transmission permanente du paludisme avec une recrudescence entre les mois de juillet et novembre.

Amador R. et Patarayo M.E. [Amador; 1996] rapportent que dans plusieurs pays endémique d'Afrique et d'Amérique latine, le vaccin colombien SPf66 a eu une efficacité de 30 à 60,2% contre l'infestation à *Plasmodium falciparum*.

Bojang K.A. et al. [Bojang; 2001] ont évalué en Gambie l'efficacité du vaccin pré-érythrocytaire fait à base de la protéine circumsporozoitaire de surface associée à un nouvel adjuvant (AS02): le vaccin RTS,S/AS02. Ce vaccin a induit une forte production d'anticorps contre la protéine circonsporozoaire et une forte réaction à médiation cellulaire. Son efficacité a été de 34% ($p = 0.014$). Cette efficacité croit à 71% au bout de la neuvième semaine mais tombe à 0% au bout des 6 semaines suivantes.

Graves P. et al. [Graves; 2003] ont fait l'inventaire de dix huit (18) essais vaccinaux antipalustres menés entre 1981 et 2002. Il s'agit de deux vaccins contre les stades asexués (le vaccin SPf66 et le vaccin MSP/RESA) et de deux vaccins antsporozoïtes (le vaccin CS-NANP et le vaccin RTS,S). Il ressort que:

- le vaccin SPf66 a eu un effet modeste contre *Plasmodium falciparum* dans certaines régions du monde mais aucune efficacité en Afrique.
- Les essais portant sur le vaccin CS-NANP n'ont pas été probants.
- Le vaccin RTS,S a donné des résultats prometteurs. Il en est de même pour le vaccin MSP/RESA. Les essais sur le MSP/RESA ont aussi démontré qu'une chimiothérapie avant la vaccination réduisait l'efficacité de ce vaccin.

Migot F. et al. [Migot; 1996] ont constaté malgré la chute du nombre de cellules T CD4+ au cours de l'infection VIH, que certaines réponses spécifiques dirigées contre le

Plasmodium falciparum étaient conservées: production des anticorps contre les extraits de schizontes, et des cytokines comme l'interleukine 4 (IL-4).

Traoré Y. et al. [Traoré; 1999] suite à une étude menée dans la région de Bobo-Dioulasso sur le phénotype de personnes parasitées par le *Plasmodium falciparum*, ont identifié un gène dénommé "pfil" (*Plasmodium falciparum* infection level) dans la région Q31-33 du chromosome 5. Ce gène contrôle le niveau de l'infection palustre via son intervention dans le codage des cytokines qui régulent le fonctionnement des lymphocytes T.

Aucan C. et al [Aucan; 2000] ont suivi pendant une année 283 sujets exposés au paludisme, et ont ainsi mis en évidence le rôle protecteur des immunoglobulines IgG2, et IgG3 contre l'infection palustre.

2.2. TRAVAUX SUR L'IMPACT DU ZINC ET DE LA VIT. A SUR LE PALUDISME

Sur un total de 12 travaux que nous avons recensés, 6 rapportent un effet du zinc ou de la vitamine A sur la réduction de la morbidité et de la parasitémie palustre, 5 ne trouvent aucun effet, et un seul évoque un effet inhibiteur sur l'immunité antipalustre.

2.2.1. Impact du zinc

Muller O. et al. [Muller; 1999] lors d'une étude menée dans 18 villages du Nord - Ouest du Burkina Faso n'ont trouvé aucun effet protecteur du zinc sur l'incidence du paludisme à *Plasmodium falciparum*. L'effet bénéfique du zinc sur la fièvre, la densité parasitaire et le taux d'hématocrite était insignifiant. Ils ont tout de même relevé une réduction du nombre de diarrhées chez les enfants supplémentés

Greene L.S. [Greene; 1999] rapporte que le régime alimentaire traditionnel des régions à forte endémicité palustre produit beaucoup de radicaux libres. Ces derniers de par leur pouvoir oxydant fragilisent les globules rouges et accélèrent ainsi la lyse de ces derniers lors des infestations plasmodiales. Cette lyse rapide des cellules parasitées a l'avantage de mettre fin au cycle du plasmodium et freine ainsi sa prolifération au sein de l'organisme. Ce mécanisme de lyse rapide explique aussi la résistance de certains groupes

érythrocytaires face au paludisme. Dans ces conditions la supplémentation en antioxydant (zinc, vitamine A etc) ne pourra avoir qu'un effet négatif sur ce mécanisme de protection écologique.

Shankar A.H. et al. [Shankar; 2000] en Papouasie Nouvelle Guinée, ont trouvé un effet d'une supplémentation en zinc sur la réduction de l'incidence des accès palustres à *Plasmodium falciparum*. De plus, les épisodes avec les parasitémies supérieures à 100.000 parasites / μ l ont été réduites de 69 %. Cependant il n'ont trouvé aucun effet du zinc sur les autres causes de morbidité due à *Plasmodium vivax*. L'effet de la supplémentation n'a pas été consistant sur les indices paludométriques. Ils concluent donc que l'amélioration de l'apport de zinc pourrait diminuer la morbidité due à *Plasmodium falciparum*.

Le Groupe d'étude "Zinc-Paludisme" [Zinc Against Plasmodium Study Group; 2002] entre 1998 et 2000, a mené un essai clinique randomisé en double aveugle pour évaluer le rôle du zinc comme adjuvant dans le traitement des accès palustres non compliqués dans plusieurs pays d'Afrique et d'Amérique latine (Ghana, Equateur, Tanzanie, Uganda, et Zaïre). Ils n'ont trouvé aucun effet du zinc sur la vitesse de réduction de l'hyperthermie, ainsi que sur la réduction de la parasitémie et le taux d'hémoglobine.

2.2.2. Impact de la Vitamine A

Sturchler et al. [Sturchler ; 1987] lors d'une étude réalisée en Tanzanie entre 1982 et 84,. ont observé une relation directe entre le taux de rétinol plasmatique et le titre des anticorps contre les sporozoaires et une relation indirecte avec la parasitémie palustre.

Le Groupe d'étude ghanaén [Ghana Vast Study Team; 1993] a évalué l'impact d'une supplémentation en vitamine A sur la morbidité et la mortalité des enfants âgés de 6 à 90 mois. Après 26 mois de suivi, il constate une réduction de l'incidence des accès fébriles, du nombre de consultations hospitalières, et de la mortalité dans le groupe

supplémenté. Cependant il n'existe aucun effet de la supplémentation sur le taux de mortalité lié au paludisme et aux infections respiratoires.

Binka et al. [Binka ; 1995] dans le nord du Ghana, n'ont trouvé aucun effet de la supplémentation en vitamine A sur la morbidité et la parasitémie palustres.

Friis et al. [Friis; 1997] au Kenya, rapportent que les infestations parasitaires (paludisme, schistosomiase, helminthiases intestinales) entraînent un effondrement du rétinol plasmatique

Metzger A. et al. [Metzger; 2001] ont trouvé en Uganda un taux plasmatique bas de certains antioxydants (vitamine A, alpha-carotène, bêta-carotène lycopène et lutéine/zéaxantine, et vitamine E.) chez les enfants malades et une corrélation négative entre la clairance de la parasitémie et le taux de lycopène.

Varanda L. et al. [Varanda; 2001] au Mozambique, n'ont trouvé aucun effet d'une supplémentation en vitamine A chez des enfants Mozambicains âgés de 6 à 72 mois, admis au service de pédiatrie de l'hôpital central de Maputo pour paludisme grave.

Blair et al. [Blair ; 2002] rapportent un taux bas de d'apolipoprotein A1 (apo A1), de transférine, de zinc, de vitamine A, d'immunoglobuline G et M, du facteur de nécrose tumoral, de l'interféron Gamma et de lymphocytes chez les enfants paludéens.

Villamor et al. [Villamor ; 2002] en Tanzanie, ont trouvé un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine A sur la morbidité palustre et celle due au VIH.

2.3. TRAVAUX SUR L'IMPACT DU ZINC ET DE LA VIT. A SUR LE THYMUS

Beaucoup de travaux ont montré une involution du thymus lors d'une carence en vitamine A ou en zinc. La majorité des travaux analysés rapportent un effet bénéfique du zinc sur le thymus.

Wolbach et al. [Wolbach; 1925] ont observé lors de l'autopsie des rats carencés en vitamine A une atrophie de la glande thymique et une perte des cellules lymphoïdes au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques.

Golden et al. [Golden; 1977] ont réalisé l'un des premiers travaux relatant les interactions entre malnutrition et thymus avec effet bénéfique du zinc chez des enfants malnutris jamaïcains dont le thymus était observé par l'ombre portée et relevée sur cliché radiographique. Ils ont observé une récupération des ombres thymiques après une supplémentation en zinc.

Dardenne et al. [Dardenne; 1982] ont mis en évidence le couplage du zinc au Facteur Thymique Sérique (FTS) découvert en 1972 par **Bach et al.** [Bach; 1979] pour lui conférer sa forme biologiquement active. **Jackson et al.** [Jackson; 1980], **Jambon et al.** [Jambon; 1988] relèvent le rôle indispensable de cette hormone dans la maturation des lymphocyte T.

Maire et al. [Maire; 1982] au Sénégal n'ont relevé aucune réduction de l'activité du facteur thymique sérique lors des différents types de malnutritions. Ils ont donc affirmé que la malnutrition n'était pas nécessairement associée à une dépression du taux circulant de facteur thymique sérique; remettant ainsi en cause le rôle du zinc dans la prévention des infections.

Jambon et al. [Jambon; 1988] au Sénégal ont exploré via l'autopsie du thymus de 58 enfants morts à différents stades de malnutrition les rôles respectifs de la malnutrition protéino-énergétique, de l'infection systémique et de la carence en zinc sur la fonction thymique. Ils rapportent que l'atrophie du thymus et de la déplétion en

thymuline qui l'accompagne sont liées à la malnutrition et non à l'infection ou à la carence en zinc.

Chevalier et al. [Chévalier; 1994] en Bolivie entre 1989 et 1993 rapportent que l'addition de zinc au régime hyperprotidique-hypercalorique des enfants malnutris réduisait d'un mois le délai de récupération de la surface thymique; faisant ainsi coïncider la récupération immunitaire et celle nutritionnelle. Cette supplémentation entraînait une chute du taux de lymphocytes T immatures (CD1) et une augmentation du ratio T4/T8.

Wellinghausen N. [Wellinghausen; 2001] au cours d'une étude sur l'impact immunobiologique du déficit en zinc au cours de la grossesse, rapporte que les carences en zinc des gestantes entraînent une diminution de la taille de la rate et du thymus des enfants et empêche l'acquisition de l'immunité passive et active chez ces enfants. Chez ces derniers, le répertoire ainsi que le taux des anticorps sont fortement diminués. Il en est de même pour la prolifération des lymphocytes et le fonctionnement des neutrophiles. Ces dommages sont irréversibles après la naissance. Il faut signaler que les deux études qui mettent en cause le rôle du zinc dans le bon fonctionnement du thymus sont *post-mortem*.

3. OBJECTIFS

3.1. OBJECTIF GENERAL

Mesurer l'impact d'une double supplémentation en micronutriments (zinc associé à la vitamine A) sur l'état immunonutritionnel global, la parasitémie et la morbidité palustres chez des enfants âgés de 1 à 5 ans, dans la région de Bobo-Dioulasso.

3. OBJECTIFS

3.1. OBJECTIF GENERAL

Mesurer l'impact d'une double supplémentation en micronutriments (zinc associé à la vitamine A) sur l'état immunonutritionnel global, la parasitémie et la morbidité palustres chez des enfants âgés de 1 à 5 ans, dans la région de Bobo-Dioulasso.

3.2. OBJECTIF SPECIFIQUES

1. Estimer l'état immunonutritionnel des enfants de 1 à 5 ans de la zone étudiée par échographie de la surface thymique médiane corrigée, et par anthropométrie.
2. Vérifier l'existence d'une corrélation entre la surface thymique et la parasitémie palustre
3. Mesurer l'impact de l'intervention sur la surface thymique, les indices anthropométriques, la parasitémie et la morbidité palustres.

4. METHODOLOGIE

4.1. CADRE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans deux localités: Gombélé Dougou (province du Thyu) et Toussiana (province du Houet). Ce sont deux zones situées dans la partie occidentale du Burkina Faso. Les Figures 2 et 3 ci-dessous donnent les cartes de ces deux localités avec pour chacune la disposition des habitations autour des principaux gîtes larvaires. En plus de l'emplacement des deux localités dans la région occidentale du Burkina, la figure 2 montre une disposition des habitations de Gombélé Dougou autour du principal gîte larvaire constitué par la rivière qui traverse cette localité. A l'opposé, les habitations de Toussiana sont excentrés par rapport au barrage et à la rivière (figure 3).

LA LOCALITE DE GOMBÉLÉDOUGOU

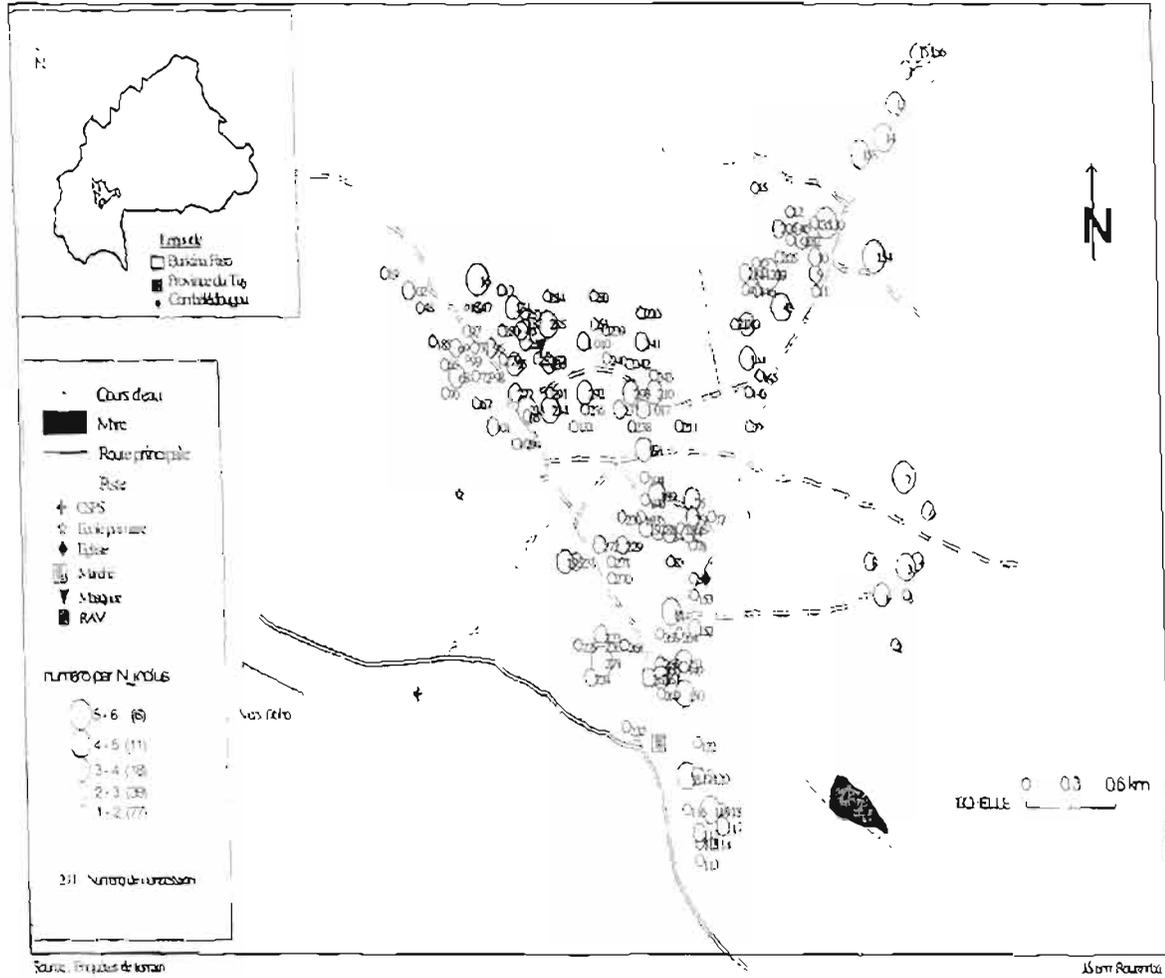


Figure 2: Carte de la localité de Gombélé Dougou avec la disposition des habitations autour des gîtes larvaires

La localité de TOUSSIANA

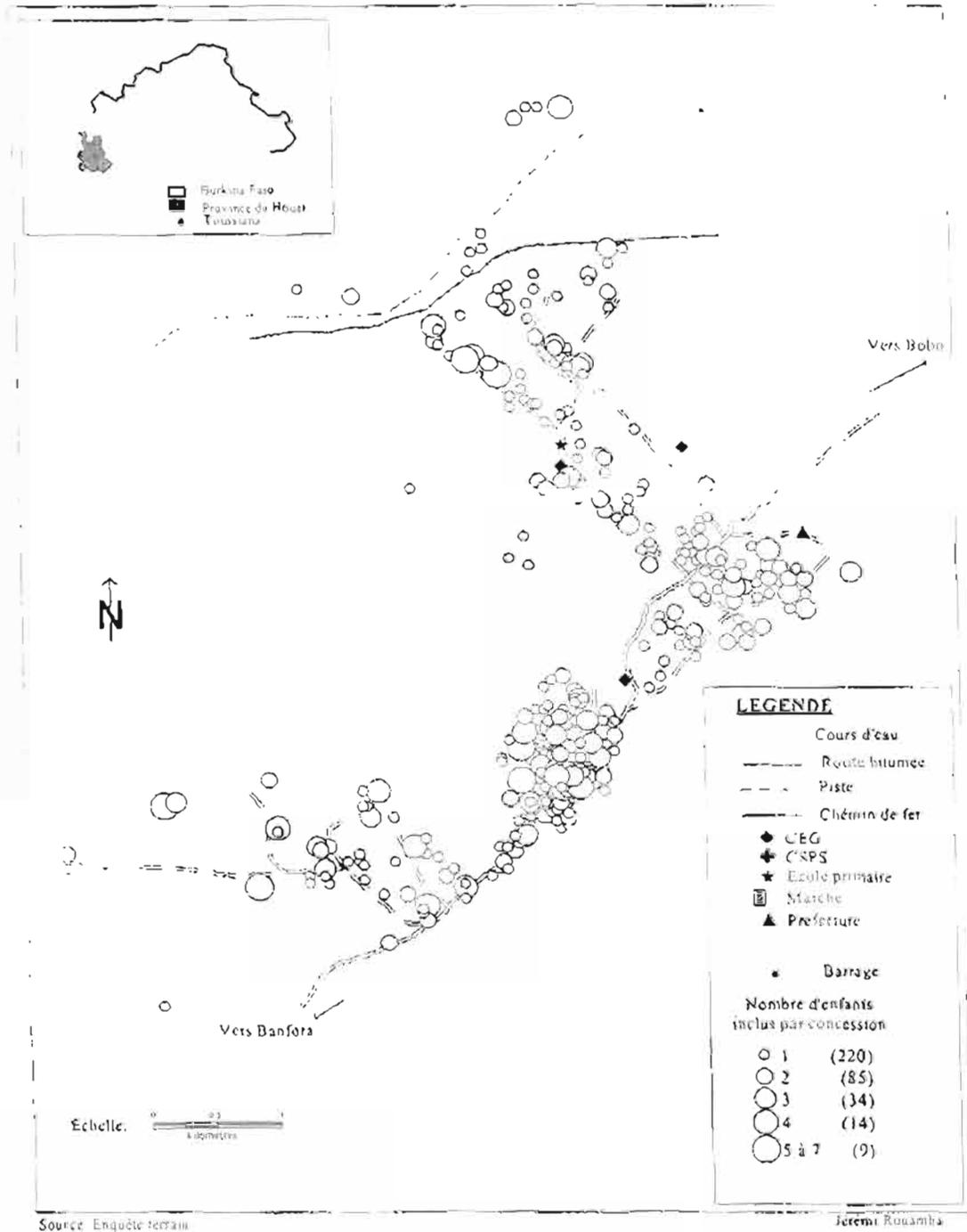


Figure 3: Carte de la localité de Toussiana avec la disposition des habitations autour des gîtes larvaires

4.1.1. Burkina Faso

4.1.1.1. *Caractéristiques géographiques*

Le Burkina Faso est un pays en développement situé au cœur de l'Afrique occidentale, enclavé dans la boucle du Niger. Il couvre une superficie de 274.000 Km², avec une population résidente estimée à 10.312.609 habitants, répartie dans 45 provinces [INSD; 1996]. Cette population rurale à 84,5 % est essentiellement jeune (48,3% se trouve dans la tranche d'âge des moins de 15 ans). Le taux de natalité est de 46 pour mille, celui de fécondité globale de 10% (indice synthétique 6.8), et le taux d'accroissement annuel de 2,4 %.

Le régime climatique se caractérise par l'alternance d'une saison sèche (novembre - avril) et d'une saison pluvieuse (mai - octobre).

Le sud du pays bénéficie d'un climat sud soudanien avec une végétation de savane boisée et plus de 1000 mm de précipitation par an.

Le centre est soumis à un climat nord soudanien avec une savane arborée et reçoit entre 600 et 1000 mm d'eau par an.

Le nord est d'un climat de type nord soudanien avec une steppe à arbustes épineux et reçoit moins de 600 mm de précipitation par an.

L'économie du Burkina Faso est basée sur l'agriculture et l'élevage de subsistance. L'industrie embryonnaire est principalement de transformation. Le Burkina Faso est classé parmi les pays les moins avancés de la planète (PMA). Son produit national brut (PNB) par habitant est de seulement 310 dollars US et en 1996 44,5% de la population vivait en dessous du seuil de pauvreté [INSD; 1996].

4.1.1.2. *Etat sanitaire*

Au niveau sanitaire, le Burkina Faso se caractérise par une morbidité et une mortalité générale élevée dues surtout à des maladies endémo-épidémiques (parasitoses, rougeole, méningite, etc) et des pathologies de carence [INSD, 2000]. L'apparition de la pandémie du SIDA^r et la survenue périodique des épidémies de méningite, de choléra et de fièvre jaune aggravent la situation sanitaire. Le système sanitaire est caractérisé aussi par une insuffisance des services de santé; seuls 49% des burkinabè ont accès aux services de santé. De ce fait, la médecine traditionnelle est largement utilisée comme premier recours, à cause des pesanteurs socio-culturelles et du coût élevé des soins modernes. Les indicateurs de santé sont les suivants:

- taux de mortalité générale: 15.2 / 1000
- taux de mortalité infantile: 107 / 1000
- taux de mortalité maternelle: 566 /100000 naissances vivantes
- nombre de médecins par habitant: 1 / 29000
- nombre d'infirmiers par habitant: 1 / 8500

Le paludisme est l'une des causes majeures de mortalité (20% des décès) [Ministère de la santé; 1993] et représente 28 % des diagnostics posés lors des consultations. Les principaux vecteurs sont: *Anophèles gambiae* et *Anophèles funestus*. Les espèces plasmodiales responsables du paludisme sont: *Plasmodium falciparum* (90% des cas) et *Plasmodium ovale* (0,5 à 2 % des cas). Les faciès épidémiologiques du paludisme se superposent aux zones climatiques. On distingue ainsi:

- Une zone de transmission saisonnière longue dans les zones méridionale et centrale;
- Une zone de transmission saisonnière courte au Sahel;
- Et une zone de transmission urbaine et péri-urbaine dans les villes et leurs périphéries.

4.1.1.3. Etat nutritionnel

Au Burkina Faso la situation nutritionnelle se caractérise par la prédominance de la malnutrition protéino-énergétique et des carences en micronutriments (vitamine A, Iode, et Fer). L'enquête démographique de santé de 1998-99 [INSD; 2000] a révélé que parmi les enfants de moins de 5 ans :

- 37 % souffrent de malnutrition chronique, 17% présentent un retard de croissance sévère (taille/age) et 34 % une insuffisance pondérale (poids/age)
- 13 % souffrent de malnutrition aiguë (indice Poids / Taille < - 2 E.T.).

Les recherches effectuées sur les carences en vitamine A en 1987 et dans 6 provinces en 1989 [Ministère de la santé; 1997] ont montré que la prévalence de la cécité nocturne est supérieure à 1% parmi les enfants de 2 à 10 ans. La prévalence des autres signes oculaires en particulier la tache de Bitôt est supérieure à 0,5% dans plusieurs provinces. Le goitre en tant que manifestation de la carence en iode a une prévalence supérieure à 10% dans 15 provinces. Soixante dix pour cent (70%) des enfants de 0 à 5 ans et 40% des femmes enceintes ont un taux d'hémoglobine bas. Les populations à risque nutritionnel sont celles exposées à l'insécurité alimentaire en général, en particulier les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes ainsi que les femmes allaitantes.

4.1.2. Province du Houet

L'étude s'est déroulée dans l'Ouest du Burkina Faso, dans la province du Houet (découpage d'avant 1996), plus précisément dans la région de Bobo-Dioulasso. C'est une zone de savane arborée. La population est de 900.000 habitants (recensement général de 1996). Les enfants de moins de 5 ans représentent 18,8% de la population et ceux de 1 à 5 ans 14%. La mortalité infanto-juvenile était de 150 pour mille en 1992, soit 25.000 décès annuels. La malnutrition protéino-énergétique (poids selon la taille inférieur à -2 écart-type) atteint 15,6% des enfants de moins de 5ans et représente 35% des décès d'enfants de 1 à 4 ans.

La prévalence du goitre est de 1,1%, indiquant une situation d'endémicité légère dans la province. Les sujets de sexe féminin sont plus atteints, parmi eux, les femmes enceintes et celles allaitantes. La prévalence de la carence en vitamine A sur la base des signes cliniques (xérophtalmiques): cécité nocturne, tache de Bitôt, ulcération cornéenne est presque nulle. Peu de résultats existent sur l'incidence de la carence biologique en vitamine A dans cette région. Les seuls résultats fiables récents concernent le dosage du rétinol plasmatique dans une cohorte de femmes enceintes (61 au total) à Bobo-Dioulasso qui a montré un déficit en rétinol chez ces femmes (taux moyen = 292 $\mu\text{g} / \text{ml} \pm 113$). La prévalence de l'anémie clinique est de 11,8% de la population, et 15,7% des enfants de 0-10 ans. L'anémie grave touche 4 fois plus les enfants de 0 à 5 ans (4.2%) que ceux de 5-10 ans 1,1% [Ministère de la santé; 1997]. Aucune donnée n'existe sur la prévalence en zinc. Cependant, dans la région du Houet comme dans beaucoup de régions du Sahel, le régime alimentaire traditionnel des enfants sevrés est essentiellement à base de céréales et de feuilles, donc pauvre en zinc et sa teneur élevée en phytates diminue fortement la bio-disponibilité du zinc à moins de 15% [O'Dell; 1979].

4.1.3. Gombélé Dougou et Toussiana

Une attitude pragmatique liée à des problèmes de logistique (accessibilité du terrain en période de pluies) entraîna le choix d'un nombre restreint de villages (deux au total: Gombélé Dougou et Toussiana).

4.1.3.1. Toussiana

Toussiana est un gros village situé à 55 km au sud-ouest de Bobo-Dioulasso (figure 2, page 50). C'est un chef lieu de département, situé en bordure de la route nationale principale qui relie le pays à la Côte d'Ivoire. Toussiana bénéficie également du passage de la voie ferrée Ouagadougou-Abidjan, d'un aménagement hydro-agricole et de plusieurs centres de transformation des mangues. A Toussiana, les cultures de rente ainsi que celles des fruits et légumes sont très développées. Chaque famille dispose en moyenne d'un verger. Toussiana est doté d'un CSPS et d'un dispensaire scolaire tenu par des missionnaires catholiques. Sa situation sanitaire et nutritionnelle est plus satisfaisante

que celle de Gombélé Dougou. La situation géographique de Toussiana explique un niveau socio-économique élevé comparé à l'autre village.

Sa population estimée à 4479 habitants (recensement Centre Muraz, 1999) se compose des groupes ethniques suivants: Toussian (70 %), Dafing (7 %), Mossi (5 %), Bobo (3,5 %), Dioula etc. Soixante-huit pour cent (68 %) de la population totale composée de 51 % de femmes et de 49 % d'hommes, a moins de 30 ans.

La proportion des enfants de moins de 5 ans est faible (10%) tandis que celles des tranches d'âge 5 à 9 ans et 10 à 14 ans sont plus importantes (34,8%). La proportion des personnes âgées est relativement importante, signe d'une espérance de vie élevée. Au niveau du village, la religion musulmane prédomine (51 %), suivi du catholicisme (31 %), de l'animisme (16,5 %) et du protestantisme (1 %).

Au cours de l'année 1999, 187 cas de paludisme ont été recensés à domicile. Les périodes de fortes transmissions vont de juin à novembre. Au cours de la même année 62.8% des 199 cas de paludisme référés au CSPS avaient moins de 5 ans.

4.1.3.2. Gombélé Dougou

A l'opposé de Toussiana, Gombélé Dougou est un petit village situé à 100 km à l'est de Bobo-Dioulasso (figure 3 page 49) dans une zone enclavée avec un climat plus rude. La route nationale reliant Bobo à Ouaga est à une vingtaine de km du village et le bourg le plus proche (Houndé) à 40 Km. Au dernier recensement de 1996, sa population était estimée à 1975 habitants dont 53.7% de femmes. Les enfants âgés de 1 à 6 ans représentaient 22,4 % de la population composée de Bobos, Mossis et Peuls. La disponibilité des fruits riches en bêta-carotène est moindre qu'à Toussiana. Gombélé Dougou ne dispose que d'un CSPS.

4.2. TYPE D'ETUDE

L'étude s'est déroulée de mi-juillet à mi-novembre 2001. Il s'agit d'une étude de supplémentation randomisée, réalisée en double aveugle. Une enquête transversale comparative a été effectuée en début (t1 = mi-juillet) et en fin d'intervention (t2 = mi-octobre), puis 1 mois après la fin de l'intervention (t3 = mi-novembre). Un suivi longitudinal des enfants a été également assuré au plan clinique, biologique et anthropométrique.

Notre travail s'est déroulé dans le cadre d'une étude des effets d'une double supplémentation en zinc et vitamine A sur le paludisme correspondant à un projet **VIHPAL**. Le Ministère de la Recherche de la République française a lancé en 1999-2000 un appel d'offre concernant la réalisation de projets de recherche sur le VIH/SIDA et sur le paludisme dans les pays en développement (VIHPAL). Parmi les projets soumis à financement celui soumis au Burkina Faso conjointement par le Centre Muraz et l'IRD a été accepté et financé pour 2001-2002.

Le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso en collaboration avec l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), s'est chargé du volet épidémiologie, parasitémie et immunité humorale palustres. L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) avait en charge le volet alimentation et nutrition de l'étude et assurait l'échographie du thymus.

4.3. ECHANTILLONNAGE

4.3.1. Taille de l'échantillon

Le nombre de sujets de l'échantillon a été calculé sur la base de l'incidence du paludisme qui est de 50% chez les enfants de 0 à 5 ans dans la province du Houet. Avec une hypothèse de chute à 40% de cette incidence dans le groupe supplémenté, (puissance 80%, risque alpha 5%), le nombre d'enfants à inclure dans chaque groupe est de 408 soit au total 816 enfants sans tenir compte des 10% pour enfants disparus ou perdus de vue.

Un tirage randomisé a été effectué sur la liste exhaustive des enfants des deux localités appartenant à la classe d'âge retenue. Les enfants ont été recrutés dans la

communauté avec l'aide des délégués villageois. Compte tenu des populations respectives des 2 villages, 300 enfants ont été recrutés à Gombélé Dougou et 600 à Toussiana.

4.3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le consentement éclairé des parents ou des tuteurs légaux a été enregistré devant témoins.

- Inclusion

Enfants de 1 an à moins de 6 ans résidant dans la zone depuis au moins 6 mois et pour au moins 6 mois; avec un périmètre brachial supérieur à 12,5 cm.

- Exclusion:

- Enfants malnutris graves (poids selon la taille inférieur à -3 écart-type et ou présence d'œdème).
- Signe de déficience clinique en vitamine A à l'anamnèse.
- Pathologie grave ou chronique, impossibilité de suivi ou d'observance du traitement.

4.3.3. Déroulement de la supplémentation prophylactique

La supplémentation s'est déroulée de mi-juillet à mi-octobre. Le groupe supplémenté a reçu deux capsules de 100000 unités internationales (UI) de vitamine A (palmitate de rétinol dans 200µl d'huile d'arachide) lors de l'inclusion (t1) puis une gélule quotidienne de 10 mg de zinc sous forme de gluconate de zinc pendant les trois mois (t1 à t2). Le groupe placebo a reçu de même une capsule contenant uniquement de l'huile d'arachide et une gélule quotidienne contenant de la farine de maïs.

Le supplément de zinc et le placebo sont conditionnés en gélules identiques, sous le contrôle du laboratoire de pharmacie de l'IRSS (Institut de Recherche en Sciences de la Santé) et stockés dans des sachets plastiques correspondant à une semaine de traitement.

Ces sachets sont gardés à l'abri de la lumière dans des récipients plastiques hermétiques et distribués chaque semaine aux agents villageois formés avant l'intervention.

Le suivi de la supplémentation s'effectue sur le terrain par l'intermédiaire d'agents villageois recrutés et formés à cet effet. Chaque agent a la responsabilité d'une trentaine d'enfants et dispose d'un moyen de locomotion (bicyclette) pour assurer sa tournée de distribution et de contrôle de la supplémentation. Ces agents travaillent en collaboration avec des infirmiers recrutés et formés à cet effet et basés dans les centres de santé des deux localités. Ces deux catégories de personnels sont régulièrement supervisées par l'équipe de recherche du projet VIHPAL.

4.3.4. Prise en charge des cas

Les enfants malades à l'inclusion et les enfants exclus pour des raisons de santé ont été référés aux structures sanitaires pour prise en charge.

Après l'enquête initiale (t1), tous les enfants inclus ont bénéficié d'une cure de chloroquine à la posologie de 25 mg/kg de poids corporel pendant trois jours dans le but de ramener à zéro les indices plasmodiques de tous les enfants et faciliter ainsi le calcul des incidences de ces paramètres au cours du suivi.

Pendant le suivi, les cas fébriles ont été traités selon le schéma national du traitement présomptif du paludisme avec de la chloroquine à la dose de 25 mg /kg de poids corporel durant trois jours et du paracétamol [Ministère de la santé; 1993]. Les cas jugés compliqués ont été référés au dispensaire où une meilleure prise en charge est assurée par un infirmier formé et supervisé par un médecin généraliste et un étudiant en année de thèse.

4.3.5. Collecte des données

4.3.5.1. *Données cliniques*

Les données cliniques ont été recueillies de mi-juillet à mi-novembre. Chaque enfant a bénéficié d'un examen clinique à l'inclusion (t1) et en fin d'étude (t3). Au cours du suivi, les températures axillaires quotidiennes ont été enregistrées. Il en a été de même de la survenue ou non de certains symptômes (toux, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, douleur articulaire, trouble de la conscience, convulsion, dermatose). Lors des visites systématiques et des références, les enfants ont fait l'objet d'un examen clinique.

4.3.5.2. *Données biologiques*

Les données biologiques ont été recueillies entre mi-juillet et mi-novembre. Une piqûre à la pulpe du doigt a été effectuée chez chaque enfant à l'inclusion (t1), à la fin de la supplémentation (t2), et 1 mois après (t3), pour la réalisation d'une goutte épaisse et d'un frottis. Durant le suivi (t1 à t3), chaque fois que la température axillaire était supérieure à 37,5°C et qu'un accès palustre pouvait être suspecté, cet examen a été répété.

Chaque enfant a bénéficié d'un prélèvement de sang à l'inclusion (t1) et à la fin de la supplémentation (t2) afin de doser le rétinol et le zinc sériques (ces dosages n'ont pu être effectués que sur un sous échantillon de 205 enfants représentant 24% de l'effectif). Les échantillons ont aussi permis de réaliser une numération de la formule sanguine ainsi que le dosage des anticorps antipalustres.

4.3.5.2. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques ont été effectuées entre t1 et t2. Le poids, la taille, le périmètre brachial et le pli cutané tricipital ont été mesurés chez tous les enfants au début (t1 = mi-juillet) et à la fin de la supplémentation (t2 = mi-octobre). Une visite intermédiaire a également été réalisée chaque mois. L'état nutritionnel des enfants a été évalué essentiellement par l'Indice Poids/Taille mesurant l'amaigrissement « Wasting » et ainsi que par l'Indice de Masse Corporelle choisi pour évaluer l'adiposité. Pratique d'utilisation, son évolution reflète bien celle de la masse grasse au cours des âges et il est lié à l'augmentation de la morbidité et mortalité à long terme ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$) ; la normale étant comprise entre 15 et 20%.

4.3.5.3. Echographie du thymus

Les échographies du thymus ont été effectuées à l'inclusion (t1 = mi-juillet) et à la fin de la supplémentation (t2 = mi-octobre). Nous avons utilisé la surface thymique comme indicateur de l'état immunonutritionnel global des sujets étudiés. Nous avons adopté la technique utilisée pendant de nombreuses années en Bolivie, tant en milieu hospitalier que sur le terrain par Chevalier et al. [Chévalier; 1994] Le thymus est visualisé grâce à un échographe portable, alimenté dans les zones non électrifiées par un petit générateur à essence. Il s'agit d'une technique mobile, transportable au chevet du patient au même titre qu'un électrocardiographe. Cette technique non invasive, est facilement maîtrisable et son coût de revient très faible l'indique fortement pour les PVD. L'appareil utilisé correspond aux spécifications de l'O.M.S sur l'imagerie médicale dans les PVD [Pourcelot; 1996]. L'image du thymus est transmise par une sonde pédiatrique linéaire de 5 Mhz. La sonde est appliquée longitudinalement, en position para-médiane gauche, de la fourchette sternale à l'appendice xiphoïde. Sur l'écran de l'échographe l'image du thymus est assimilable à un trapèze rectangle. L'observation montre que le thymus au niveau du lobe gauche entre les premières côtes est soumis aux répercussions des contractions cardiaques. Cette pulsation en s'appliquant sur une glande déformable mais pratiquement incompressible entraîne une modification du trapèze: un des côtés diminue pendant que

l'autre augmente. Selon le moment exact de fixation de l'image une mesure en un seul lieu et dans une seule dimension de la même image donne des valeurs très différentes. Une mesure effectuée dans deux dimensions (surface) intègre mieux cette déformation et présente une variation moindre. Nous avons adopté une mesure bi-dimensionnelle de l'image de la loge thymique comprenant l'épaisseur et la hauteur. Nous calculons la surface thymique (en mm²) sur deux images du lobe thymique gauche; en ne tenant compte que de la partie comprise entre l'aplomb des seconde et quatrième côtes. La surface thymique médiane équivaut à la moyenne de la surface des deux images multipliée par le facteur de correction de transmission de l'image sur l'écran de l'échographe ($f = 0.8/\text{dimension}$). L'annexe 7 illustre notre méthode d'appréciation de la surface thymique de manière standardisée. La surface thymique médiane corrigée a été mesurée chez chaque enfant à l'inclusion (STMC1) et en fin de supplémentation (STMC2). La variation de la surface thymique entre les deux passages (dif STMC) est égale à (STMC2 - STMC1). En l'absence d'une table de référence de la variation de la STMC en fonction de l'âge, la proportion des enfants ayant bénéficié d'un gain de surface thymique au bout de trois mois (dif STMC > 0) a été estimée.

4.3.5.4. Mesure de la parasitémie

Les lames obtenues ont été acheminées au laboratoire de parasitologie du Centre Muraz pour lecture. Après fixation du frottis mince au méthanol, les lames ont été colorées au Field et lues par les techniciens du centre Muraz.

La lecture des lames a été effectuée au microscope binoculaire (objectif × 100) La numération des formes asexuées de *Plasmodium falcifarum* est exprimée en nombre d'hématies parasitées par microlitre de sang. La densité parasitaire a été calculée sur la base de l'examen de 100 champs microscopiques en considérant qu'il y a en moyenne 4.000000 d'hématies par microlitre de sang et 400 hématies par champs microscopique; l'expression de la densité parasitaire est la suivante:

$$DP = \frac{\text{Nombre de globules rouges parasitées} \times 4.000.000}{\text{Nombre de champs examinés} \times 400}$$

Pour les lames qui ont été examinées seulement au niveau de la goutte épaisse (en cas de frottis mince défectueux) la densité parasitaire a été calculée sur la base de 1000 leucocytes. La formule utilisée ici estime à 6000 le nombre de leucocytes par micro litre de sang; dans ces conditions l'expression de la densité parasitaire est la suivante:

$$DP = \frac{\text{Nombre de parasites comptés} \times 6000}{\text{Nombre de leucocytes comptés}}$$

Le seuil de positivité est ici de 6 hématies parasitées par microlitre.

Les résultats obtenus ont permis de déterminer l'indice plasmodique qui correspond à la proportion de sujets ayant une parasitémie positive. Cet indice sera calculé à l'inclusion (IP1), à la fin de la supplémentation (IP2), et un mois après l'arrêt de la supplémentation (IP3).

Nous calculerons aussi à partir de ces résultats, les moyennes géométriques des densités parasitaires, à l'inclusion (MGDP1), à la fin de la supplémentation (MGDP2), et un mois après l'arrêt de la supplémentation (MGDP3).

4.3.5.5. Mesure de la morbidité palustre

La morbidité palustre a été recueillie entre mi-juillet et mi-novembre (t1 à t3). L'incidence du paludisme a été mesurée à l'inclusion (t1), et les accès palustres survenus durant le suivi (t1 à t2 ; et de t2 à t3) ont aussi été enregistrés. Dans les études épidémiologiques réalisées dans la région de Bobo-Dioulasso, le seuil clinique de densité plasmodiale est de 10.000 hématies parasitées par microlitre de sang [Baudon; 1988]. Les auteurs recommandent cependant que ce taux soit utilisé avec prudence au niveau individuel. Pendant le suivi sur le terrain, tous les accès fébriles ont été considérés comme étant des accès palustres et ont bénéficiés d'une cure systématique de chloroquine. Pour notre étude, dans un souci de spécificité nous n'avons retenu comme accès palustres que les cas fébriles qui ont été confirmés avec une densité parasitaire supérieure à 4999 parasites par microlitre.

4.4. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Après soumission du protocole au comité d'éthique du centre Muraz, dont font partie des membres de la direction régionale de la santé du Houet, le protocole a été présenté à l'ensemble des autorités administratives et religieuses des villages concernés. Les principaux acteurs de l'étude, accompagnés des responsables villageois choisis pour le suivi de l'étude ont expliqué en termes accessibles le principe de l'étude et le déroulement des deux phases (supplémentation et collecte des données). Les avantages et les inconvénients ont été clairement expliqués.

4.5. TRAITEMENT DES DONNEES

Les données recueillies sur le terrain ont été saisies en double. Le formulaire de saisie et l'analyse ont été réalisés sous EPI-INFO 6.0. Un contrôle des données saisies a été effectué sous EPI-INFO 6.0 et la cohérence des données anthropométriques et thymiques vérifiées sous EXCEL 2000. L'analyse multivariée a été effectuée sous STATGRAPHICS *Plus* 5.1

Compte tenu du fait que l'allaitement dure généralement jusqu'à 24 mois et qu'un allaitement prolongé se répercute sur l'état nutritionnel et interfère sur la supplémentation les enfants ont été répartis en deux classes d'âges:

- Classe 1: enfants de 12 à 23 mois comprend des enfants «non immuns» face au paludisme et qui, sur le plan nutritionnel, bénéficient toujours de l'allaitement maternel.
- Classe 2: enfants de 24 à 71 mois comprend des enfants semi-immuns. Cette dernière classe ne bénéficie plus de l'allaitement maternel.

L'effet de la supplémentation ne sera mesuré que chez les enfants qui auront reçu au moins 6 suppléments par semaine pendant trois mois soit un total minimal de 78 suppléments.

Au cours de l'analyse, plusieurs test statistiques paramétriques (Student) ou non-paramétriques (Chi2, Kruskal-Wallis) ont été utilisés.

La valeur de $p < 0.05$ a été retenue comme seuil de signification pour tous les tests.

5. RESULTATS

Pour la présentation des résultats, nous ferons d'abord une analyse des données de l'inclusion avant celle de l'impact de la supplémentation. L'analyse multivariée permettra d'éliminer les effets des différents facteurs de confusion pour pouvoir conclure si la supplémentation a eu un impact ou non.

5.1. ANALYSE DES DONNEES DE L'INCLUSION

L'analyse des données de l'inclusion porte sur:

- les caractéristiques générales de l'échantillon,
- la vérification de la validité de la randomisation,
- les résultats des paramètres mesurés à l'inclusion,
- la vérification de la corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire.

5.1.1. Caractéristiques générales de l'échantillon

Neuf cent (900) enfants ont été suivis par le projet. Pour notre étude nous n'avons retenu que les 870 qui répondaient aux critères d'inclusion. Le tableau IV ci-dessous donne la répartition de notre effectif selon la provenance, le sexe, la classe d'âge et le groupe de supplémentation. La levée d'insu n'ayant pas encore eu lieu, les 2 groupes de supplémentation sont référencés comme Bleu et Jaune sans pouvoir présumer lequel des deux groupes est celui supplémenté.

Tableau IV : Caractéristiques de l'échantillon (effectifs)

CRITERES		Bleu	Diff.	Jaune	Total
Localité	Gombélé Dougou	147	NS	141	288
	Toussiana	288	NS	294	582
Classe d'âge	< 24 mois	104	NS	88	192
	≥ 24 mois	331	NS	347	678
Sexe	Masculin	209	NS	221	430
	Féminin	226	NS	214	440

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

5.1.2. Vérification de la validité de la randomisation

Cette vérification porte sur la comparabilité des deux groupes de supplémentation (Bleu et Jaune) du point de vue des paramètres étudiés, de la localité, du sexe, de l'âge, et de l'utilisation des moyens de prophylaxie antipalustre.

5.1.2.1. Paramètres immunonutritionnels selon le groupe de supplémentation et la localité

Les indicateurs paludométriques ayant été remis à zéro, les tableaux V et VI ci-dessous donnent à l'inclusion les valeurs (moyennes \pm écart type) des indicateurs immunonutritionnels selon le groupe de supplémentation et la localité. A Gombélé Dougou comme à Toussiana, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de supplémentation.

Tableau V: Valeurs à l'inclusion des Paramètres immunonutritionnels selon le groupe de supplémentation à Combélédongou

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Surface Thymique (mm ²)	271 ± 85 (n = 146)	NS	272 ± 89 (n = 140)
Poids (taille) (z-score)	- 0.41 ± 0.99 (n = 147)	NS	- 0.50 ± 1 (n = 141)
Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.8 ± 1.4 (n = 147)	NS	15.8 ± 1.4 (n = 141)
Périmètre brachial (cm)	14.8 ± 1.2 (n = 147)	NS	14.6 ± 1.2 (n = 141)
Rétinol Sérique (µmol/l)	0.49 ± 0.17 (28)	NS	0.53 ± 0.2 (37)
Incidence de la carence en Vit A (%)	21 (6/28)	NS	27 (10/37)
Zinc Sérique (µg/ml)	0.78 ± 0.3 (15)	NS	0.74 ± 0.3 (18)
Incidence de la carence en Zinc (%)	47 (7/15)	NS	61 (11/18)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Tableau VI: Valeurs à l'inclusion des Paramètres immunonutritionnels selon le groupe de supplémentation à Toussiana

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Surface Thymique (mm ²)	319 ± 106 (n = 282)	NS	325 ± 104 (n = 287)
Poids (taille) (z-score)	- 0.40 ± 0.88 (n = 287)	NS	- 0.45 ± 0.93 (n = 292)
Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.7 ± 1.2 (n = 287)	NS	15.7 ± 1.3 (n = 292)
Périmètre brachial (cm)	15. ± 1.2 (n = 288)	NS	14.9 ± 1.2 (n = 294)
Rétinol Sérique (µmol/l)	0.71 ± 0.3 (62)	NS	0.65 ± 0.2 (78)
Incidence de la carence en Vit A (%)	29 (18/62)	NS	21 (16/78)
Zinc Sérique (µg/ml)	0.93 ± 0.4 (59)	NS	1 ± 0.5 (68)
Incidence de la carence en Zinc (%)	31 (18/59)	NS	18 (12/68)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

5.1.2.2. Répartition selon la localité, la classe d'âge, le sexe et le groupe de supplémentation

Les tableaux VII et VIII ci-dessous donnent la répartition des enfants selon la classe d'âge, le sexe et le groupe de supplémentation respectivement pour Gombélédougou et pour Toussiana. Il n'existe aucune différence significative à Gombélédougou et à Toussiana dans la répartition des effectifs selon la classe d'âge, le sexe, et le groupe de supplémentation.

Tableau VII: Répartition des enfants de Gombélédougou (effectif)

Classe d'âge	[12-23] mois						[24-71] mois					
	Féminin			Masculin			Féminin			Masculin		
Groupe	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*
Effectif (288)	17		18	13		10	62		53	55		60
Pourcentage	5.9	NS	6.2	4.5	NS	3.4	21.5	NS	18.4	19	NS	20.8

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$. B* = Bleu. J* = Jaune

Tableau VIII : Répartition des enfants de Toussiana (effectif)

Classe d'âge	[12-23] mois						[24-71] mois					
	Féminin			Masculin			Féminin			Masculin		
Groupe	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*
Effectif (582)	42		29	32		31	105		114	109		120
Pourcentage	7.2	NS	4.9	5.4	NS	5.3	18	NS	19.5	18.7	NS	20.6

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$. B* = Bleu. J* = Jaune

5.1.2.3. Répartition selon la prophylaxie antipalustre et le groupe

La pratique de la chimioprophylaxie antipalustre n'a été retrouvée dans aucun groupe de supplémentation. Les tableaux IX et X ci-dessous donnent la répartition des effectifs selon les méthodes de prophylaxie antipalustre utilisées, le groupe, le sexe et la classe d'âge. Dans les deux localités, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de supplémentation du point de vue de l'utilisation des différentes méthodes de prophylaxie antipalustre.

Tableau IX: Répartition des méthodes de prophylaxie antipalustre à Gombélé Dougou (effectif)

Classe d'âge	[12-23] mois						[24-71] mois					
	Féminin			Masculin			Féminin			Masculin		
Groupe	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*
Moustiquaire	1	NS	6	1	NS	1	6	NS	9	9	NS	12
Moustiquaire imprégnée	0	NS	0	1	NS	1	0	NS	0	0	NS	0
Tortillon	7	NS	10	9	NS	2	35	NS	25	25	NS	29
Bombe aérosol	5	NS	2	1	NS	2	7	NS	7	4	NS	6
Fumigation	1	NS	1	1	NS	2	2	NS	4	1	NS	5

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$. B* = Bleu, J* = Jaune

Tableau X: Répartition des méthodes de prophylaxie antipalustre à Toussiana (effectif)

Classe d'âge	[12-23] mois						[24-71] mois					
	Féminin			Masculin			Féminin			Masculin		
Sexe												
Groupe	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*	B*	Diff	J*
Moustiquaire	7	NS	3	3	NS	3	11	NS	12	11	NS	16
Moustiquaire imprégnée	2	NS	1	0	NS	1	2	NS	1	2	NS	1
Tortillon	21	NS	12	14	NS	13	59	NS	56	49	NS	59
Bombe aérosol	6	NS	7	6	NS	6	12	NS	21	15	NS	21
Funigation	6	NS	5	7	NS	5	23	NS	26	25	NS	19

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$; B* = Bleu; J* = Jaune

5.1.3. Valeurs des paramètres à l'inclusion

5.1.3.1. Selon la localité

Le tableau XI ci-dessous présente selon la localité, les valeurs (moyennes \pm écart type; ou bien pourcentage) des paramètres immunonutritionnels et parasitologiques avant la cure systématique de chloroquine. La différence très significative entre les deux villages pour la surface thymique ainsi que l'indice plasmodique implique une étude séparée des deux localités. Au niveau anthropométrique, la seule différence significative entre les deux localités résidait dans le périmètre brachial. La médiane de la Surface Thymique Médiane Corrigée et les valeurs extrêmes sont respectivement de 264 mm² (71 à 604) chez les enfants de Gombélé Dougou et de 309 mm² (109 à 734) chez les enfants de Toussiana.

A l'inclusion 23% des enfants de Gombélé Dougou (65/288) et 24% de ceux de Toussiana (140/582) ont bénéficié d'un dosage de rétinol sérique. Douze pour cent (12%) des enfants de Gombélé Dougou (33/288) et 22% de ceux de Toussiana (127/582) ont bénéficié d'un dosage de zinc sérique. La médiane du taux de rétinol sérique et les valeurs extrêmes sont respectivement de 0.46 $\mu\text{mol/l}$ (0.11 à 1.22) chez les enfants de Gombélé Dougou et de 0.66 $\mu\text{mol/l}$ (0.08 à 1.46) chez les enfants de Toussiana. La médiane du taux de zinc sérique et les valeurs extrêmes sont respectivement de 0.66 $\mu\text{g/ml}$ (0.42 à 1.8) chez les enfants de Gombélé Dougou et de 0.7 $\mu\text{g/ml}$ (0.28 à 3) chez les enfants de Toussiana. Les enfants de Toussiana ont des taux de rétinol et de zinc sériques significativement plus élevés que ceux de Gombélé Dougou. Cependant, seule l'incidence de la carence en zinc est significativement plus élevée à Gombélé Dougou.

L'Indice Plasmodique est significativement différent dans les deux localités: 69.2 % à Gombélé Dougou contre 55.5 % à Toussiana (RR = 1.25 [1.12- 1.39] CI = 95%). La médiane de la Densité Parasitaire et les valeurs extrêmes sont respectivement de 800 parasites / μl (200 à 192.000) chez les enfants de Gombélé Dougou et de 400 parasites / μl (200 à 800.000) chez les enfants de Toussiana. Il n'existe aucun effet village significatif sur la moyenne géométrique des densités parasitaires.

Sur un effectif de 288 enfants à Gombélé Dougou, 283 lames ont été réalisées; contre 558 lames sur un effectif de 582 enfants à Toussiana. Quatre vingt quinze pour cent (95,4%) des infestations de Gombélé Dougou étaient monospécifiques à *Plasmodium falciparum* contre 99,6 % à Toussiana. Deux et demi pour cent (2,5%) des infestations de Gombélé Dougou et 0,3 % de celles de Toussiana étaient dues à *Plasmodium falciparum* associé à *Plasmodium ovalae*. Il existe une différence significative dans la prévalence des différentes espèces plasmodiales entre les deux localités ($p = 0.02$). Concernant l'incidence des accès palustres, il n'existe aucune différence significative entre les deux localités ($p = 0.17$).

Tableau XI: Paramètres immunonutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon la localité (effectif)

Paramètres	Gombélé Dougou	Diff	Toussiana
Surface thymique (mm ²)	271 ± 87 (286)	***	322 ± 105 (569)
Poids (taille) (z-score)	- 0.45 ± 1 (288)	NS	- 0.42 ± 0.9 (579)
Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.8 ± 1.4 (288)	NS	15.7 ± 1.2 (579)
Périmètre brachial (cm)	14.7 ± 1.2 (288)	**	15.0 ± 1.2 (579)
Rétinol Sérique (µmol/l)	0.51 ± 0.22 (65)	***	0.68 ± 0.3 (140)
Incidence de la carence en Vitamine A (%)	23 (14/65)	NS	14 (19/140)
Zinc Sérique (µg/ml)	0.76 ± 0.3 (33)	**	0.97 ± 0.4 (127)
Incidence de la carence en Zinc (%)	55 (18/33)	**	28 (30/127)
Indice Plasmodique (%)	69.2 (196/283)	*	55.5 (310/558)
Densité parasitaire• (parasites / µl)	2921 (196)	NS	2838 (310)
Incidence des accès palustres (%)	1.7 (5/283)	NS	3.4 (19/558)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$; * si $p < 0.05$; ** si $p < 0.01$; *** si $p < 0.001$; •(moyenne géométrique)

5.1.3.2. Selon la localité et la classe d'âge

Le tableau XII ci-dessous présente selon les classes d'âge et la localité, les valeurs (moyenne \pm écart type) à l'inclusion des paramètres immunonutritionnels et parasitologiques. Dans les deux localités: la surface thymique est significativement plus élevée parmi les enfants plus âgés. Au niveau anthropométrique, le périmètre brachial et l'indice poids/ taille sont significativement plus élevés chez les enfants plus âgés; ce qui n'est pas le cas pour l'indice de masse corporelle.

Il n'existe aucune différence significative entre les deux classes d'âges à l'inclusion quant à l'incidence de la carence en vitamine A. Cependant, quelle que soit la localité, l'incidence de la carence en zinc est significativement plus élevée chez les enfants de plus de 23 mois.

Il n'existe aucun effet âge significatif sur l'indice plasmodique et la moyenne géométrique des densités parasitaires. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, toutes les infestations étaient monospécifiques à *Plasmodium falciparum*. Les infestations mixtes (3,3% à Gombélé Dougou versus 0.4% à Toussiana) n'apparaissent que chez leurs aînés. Il n'existe aucune différence significative entre les deux classes d'âges à l'inclusion quant à l'incidence des accès palustres.

Tableau XII: Paramètres immunonutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon la classe d'âge et la localité (effectif)

GombéléDougou			Paramètres	Toussiana		
[12-23 mois]	Diff	[24-71 mois]		[12-23 mois]	Diff	[24-71 mois]
246 ± 94 (58)	*	278 ± 84 (228)	Surface thymique (mm ²)	288 ± 83 (134)	***	332 ± 109 (435)
- 0.9 ± 1 (58)	***	- 0.3 ± 0.9 (230)	Poids /taille (z-score)	- 0.7 ± 0.9 (134)	***	- 0.3 ± 0.8 (445)
15.7 ± 1.2 (58)	NS	15.8 ± 1.4 (230)	Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.6 ± 1.1 (134)	NS	15.7 ± 1.3 (445)
13.9 ± 0.8 (58)	***	14.9 ± 1.2 (230)	Périmètre brachial (cm)	14.1 ± 1 (134)	***	15.2 ± 1.2 (448)
0.54 ± 0.05 (15)	NS	0.49 ± 0.03 (38)	Rétinol Sérique (µmol/l)	0.71 ± 0.04 (43)	NS	0.66 ± 0.03 (97)
47 (7/15)	NS	24 (9/38)	Incidence de la carence en Vitamine A (%)	26 (11/43)	NS	24 (23/97)
0.8 ± 0.1 (13)	NS	0.73 ± 0.6 (20)	Zinc Sérique (µg/ml)	1 ± 0.7 (42)	NS	0.95 ± 0.5 (85)
8 (1/13)	**	60 (12/20)	Incidence de la carence en Zinc (%)	7 (3/42)	*	25 (24/97)
71.9 (41/57)	NS	68.5 (155/226)	Indice Plasmodique (%)	48.4 (62/128)	NS	57.6 (248/430)
2783 (41)	NS	2436 (155)	Densité parasitaire• (parasites / µl)	2228 (62)	NS	2654 (248)
3.5 (2/57)	NS	1.3 (3/ 226)	Incidence des accès palustres (%)	3.1 (4/128)	NS	3.4 (15/430)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

5.1.3.3. Selon le sexe, la classe d'âge et la localité

5.1.3.3.1. A Gombélé Dougou

Le tableau XIII ci-dessous présente selon le sexe et les classes d'âge les valeurs (moyenne \pm écart type ou bien pourcentage) à l'inclusion des paramètres immunonutritionnels et parasitologiques des enfants de Gombélé Dougou. Il n'existe aucun effet sexe à Gombélé Dougou sur le thymus, les indices anthropométriques, la parasitémie et l'incidence des accès palustres. Cependant, la zincémie est significativement plus élevée chez les filles de moins de 24 mois ; et l'incidence de la carence en vitamine A est plus significativement plus basse chez les filles de plus de 23 mois comparées aux garçons des mêmes classes d'âge.

Tableau XIII: Paramètres immunonutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon le sexe et la classe d'âge à Gombélé Dougou localité (effectif)

[12-23 mois]			Paramètres	[24-71 mois]		
Filles	Diff	Garçons		Filles	Diff	Garçons
233 ± 99 (35)	NS	266 ± 84 (23)	Surface thymique (mm ²)	268 ± 77 (114)	NS	287 ± 90 (114)
-1 ± 0.7 (35)	NS	- 0.95 ± 1(23)	Poids /taille (z-score)	- 0.2 ± 1 (115)	NS	- 0.3 ± 0.9 (115)
15.6 ± 1.1(35)	NS	15.8 ± 1.3 (23)	Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.7 ± 1.4 (115)	NS	15.9 ± 1.4 (115)
13.9 ± 0.8 (35)	NS	13.9 ± 0.9(23)	Périmètre brachial (cm)	15 ± 1.2 (115)	NS	14 ± 1.1 (115)
0.49 ± 0.3 (10)	NS	0.56 ± 0.22 (17)	Rétinol Sérique (µmol/l)	0.49 ± 0.12 (15)	NS	0.5 ± 0.2 (23)
40 (4/10)	NS	18 (3/17)	Incidence de la carence en Vitamine A (%)	0 (0/15)	*	39 (9/23)
1 ± 0.5 (4)	*	0.67 ± 0.1 (9)	Zinc Sérique (µg/ml)	0.68 ± 0.1 (9)	NS	0.78 ± 0.3 (11)
0 (0/4)	NS	11 (1/9)	Incidence de la carence en Zinc (%)	55 (5/9)	NS	64 (7/11)
73.3 (25/34)	NS	69.5 (16/23)	Indice Plasmodique (%)	70.5 (79/112)	NS	66.6 (76/114)
3383 (25)	NS	1961 (16)	Densité parasitaire• (parasites / µl)	1750 (79)	NS	1893 (76)
5.8 (2/34)	NS	0 (0/23)	Incidence des accès palustres (%)	1.7 (2/112)	NS	0.8 (1/114)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$. * si $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

5.1.3.3.2. A Toussiana

Le tableau XIV ci-dessous présente selon le sexe et les classes d'âges les valeurs (moyenne \pm écart type ou bien pourcentage) des paramètres immunonutritionnels des enfants de Toussiana à l'inclusion. Les seuls effets sexes significatifs sont observés à Toussiana chez les enfants de [24-71] mois. La surface thymique des garçons est significativement plus importants que celle des filles et l'indice plasmodique est plus bas chez les garçons (RR = 0.85 [0.72 - 1.00] CI = 95%).

Tableau XIV: Paramètres immuno nutritionnels et parasitologiques à l'inclusion selon le sexe et la classe d'âge à Toussiana (effectif)

[12-23 mois]			Paramètres	[24-71 mois]		
Filles	Diff	Garçons		Filles	Diff	Garçons
293 ± 84 (71)	NS	282 ± 82 (63)	Surface thymique (mm ²)	320 ± 109 (214)	*	344 ± 107 (221)
- 0.73 ± 0.8 (71)	NS	- 0.84 ± 0.9 (63)	Poids /taille (z-score)	- 0.31 ± 0.8 (219)	NS	- 0.33 ± 0.8 (226)
15.5 ± 1.1 (71)	NS	15.8 ± 1.2 (63)	Indice Masse Corporelle (kg/m ²)	15.6 ± 1.2 (219)	NS	15.9 ± 1.3 (226)
14 ± 0.9 (71)	NS	14.3 ± 1 (63)	Périmètre brachial (cm)	15.2 ± 1.2 (219)	NS	15.3 ± 1.1 (229)
0.71 ± 0.27 (19)	NS	0.72 ± 0.3 (24)	Rétinol Sérique (µmol/l)	0.7 ± 0.2 (55)	NS	0.6 ± 0.3 (42)
18 (3/19)	NS	33 (8/24)	Incidence de la carence en Vitamine A (%)	16 (9/55)	NS	33 (14/42)
0.97 ± 0.43 (19)	NS	1 ± 0.53 (23)	Zinc Sérique (µg/ml)	0.87 ± 0.35 (48)	NS	1 ± 0.5 (37)
5 (1/19)	NS	8 (2/23)	Incidence de la carence en Zinc (%)	33 (16/48)	NS	22 (8/37)
44.7 (30/67)	NS	52.4 (32/61)	Indice Plasmodique (%)	62.6 (129/206)	*	53.1 (119/224)
2085 (30)	NS	2427 (32)	Densité parasitaire• (parasites / µl)	5163 (129)	NS	4765 (119)
1.4 (1/67)	NS	4.9 (3/61)	Incidence des accès palustres (%)	4.3 (9/206)	NS	2.6 (6/224)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$, * si $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, • (moyenne géométrique)

5.1.3.4. Selon la surface thymique la parasitémie palustre et la localité

Compte tenu de la forte disparité entre Gombélé Dougou et Toussiana portant sur la surface thymique et le niveau d'infestation palustre, le lien entre la surface thymique et densité parasitaire sera recherché distinctement dans les deux localités.

5.1.3.4.1. Gombélé Dougou

Il n'existe aucune corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire ($r = -0.06$; $p > 0.5$). Pour vérifier si le lien entre la surface thymique et la densité parasitaire n'a pas été masqué par l'effet d'autres facteurs de confusion, une régression linéaire multivariée a été effectuée.

Selon les travaux antérieurs portant sur le thymus, la taille du thymus est fonction de l'état nutritionnel [Chevalier, 1994], du statut infectieux [Beisel, 1990] de l'âge [Gavrilov, 1985] et du sexe [Dumas, 2002]. Une régression linéaire multivariée a donc été effectuée sur la surface thymique à l'inclusion comme suit : les indicateurs de l'état nutritionnel (périmètre brachial, indice de masse corporelle, l'indice poids/taille), la classe d'âge, le sexe et les indicateurs de morbidité en général (nombre de jours de diarrhée, vomissement, hyperthermie et toux durant les trois jours ayant précédé la réalisation des échographies du thymus). Il existe une forte corrélation entre les différentes variables anthropométriques : périmètre brachial et indice de masse corporelle ($r = 0.51$) ; périmètre brachial et indice poids/taille ($r = 0.69$) ; indice de masse corporelle et indice poids/taille ($r = 0.84$). Seuls le périmètre brachial et l'indice de masse corporelle qui ont le plus faible coefficient de corrélation ont été retenus dans le modèle. Il existe aussi une forte corrélation entre la présence des indicateurs de l'état infectieux durant les 72 heures ayant précédé la réalisation des échographies : hyperthermie et toux ($r = 0.31$) ; hyperthermie et vomissement ($r = 0.52$). Les présences de vomissement et de toux sont les plus faiblement corrélées ($r = 0.07$), et celle de la diarrhée n'est pas corrélée aux autres.

Le choix du meilleur modèle par la méthode du R^2 ajusté a été effectué à partir des variables explicatives que sont : le périmètre brachial, l'indice de masse corporelle, la classe d'âge, le sexe, le nombre de jours de vomissement de toux et de diarrhée durant les trois jours ayant précédé la réalisation des échographies, ainsi que les interactions de premier ordre entre toutes ces variables. L'effet attendu de ces paramètres sur la surface thymique étant un effet multiplicatif, c'est donc le Log (surface thymique de l'inclusion) qui a été introduit comme variable à expliquer. Il contient comme variable à expliquer le Log de la surface thymique et comme variable explicative : le périmètre brachial le sexe, et les interactions vomissement*périmètre brachial et toux*indice de masse corporelle.

Le tableau XV ci-dessous donne pour Gombélé Dougou le résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (surface thymique de l'inclusion). Dans cette localité les sujets de sexe masculin et ceux ayant un périmètre brachial élevé avaient les surfaces thymiques les plus importantes. Il apparaît un effet négatif non significatif des vomissements et de la toux sur la surface thymique à travers les interactions toux *indice de masse corporelle et vomissement*périmètre brachial.

Tableau XV: Résultat de la régression linéaire multivariée à Gombélé Dougou sur Log (Surface Thymique) : $R^2 = 0.13$, $p = 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.7	(0.07-1.3)	0.02
Périmètre Brachial	0.12	(0.07-1.16)	< 0.0001
Sexe	0.13	(0.03-0.23)	0.01
Toux*Indice de Masse Corporel	- 0.01	(- 0.02-0.001)	0.09
Vomissement* Périmètre Brachial	- 0.01	(- 0.03-0.007)	0.18

Sexe (Féminin = 1, Masculin = 2)

Selon les travaux antérieurs portant sur le paludisme, la densité parasitaire augmente avec la présence de signes (fonctionnels, physiques ou généraux) d'accès palustre [Guiguemdé, 1997] ainsi qu'avec l'âge [Bloland, 1997]. L'utilisation d'une méthode de prophylaxie antipalustre s'accompagne d'une réduction de ces parasitémies [Delmont, 1985 ; Kaba, 1996]. Pour vérifier le lien entre la surface thymique et la densité parasitaire, une régression linéaire multivariée a été effectuée sur le Log (densité parasitaire à l'inclusion) comme suit : la classe d'âge, le sexe, l'utilisation d'une méthode de prophylaxie antipalustre, et la présence de signes fonctionnels physiques ou généraux d'accès palustres (hyperthermie, vomissement, diarrhée, splénomégalie et hépatomégalie) le jour de la réalisation des gouttes épaisses.

Le meilleur modèle contient : la classe d'âge, la présence de diarrhée ou d'une hépatomégalie le jour de la réalisation des gouttes épaisses. Pour rechercher le lien entre la surface thymique et la densité parasitaire nous avons ajouté à ces variables la surface thymique ajustée de départ. Comme l'indique le tableau XVI ci-dessous, la présence d'un signe fonctionnel d'accès palustre (la diarrhée) est significativement liée à une forte densité parasitaire. Une augmentation de la surface thymique s'accompagne d'une baisse non significative de la densité parasitaire.

Tableau XVI: Résultat de la régression linéaire multivariée à Gombèlédougou sur Log (Densité Parasitaire) : $R^2 = 0.03$, $p = 0.004$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	3.1	(1-5.2)	0.004
Classe d'âge	-0.2	(-0.7-0.2)	0.37
Présence de diarrhée	0.92	(0.1-1.7)	0.01
Hépatomégalie	1.8	(- 0.04-2.2)	0.06
Surface Thymique ajustée	- 0.001	(- 0.009-0.006)	0.69

Classe d'âge (<24 mois = 1, >24 mois = 2) Diarrhée (absente = 0, présente = 1)

Hépatomégalie (absente = 0, type 1 = 1, type 2 = 2, type 3 = 3)

5.1.3.4.2. Toussiana

Il n'existe aucune corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire ($r = -0.0005$; $p > 0.5$). A Toussiana le meilleur modèle de la régression linéaire multivariée sur Log (surface thymique de l'inclusion) ne contient que la variable sexe. Comme l'indique le tableau XVII ci-dessous : ce sont les sujets de sexe masculin qui avaient les surfaces thymiques les plus importantes.

Tableau XVII: Résultat de la régression linéaire multivariée à Toussiana sur Log (Surface Thymique) : $R^2 = 0.07$, $p = 0.03$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	2.4	(2.40-2.48)	< 0.0001
Sexe	0.02	(0.001-0.04)	0.04

Sexe (Féminin = 1, Masculin = 2)

Comme l'indique le tableau XVIII ci-dessous, les enfants de Toussiana qui avaient de fortes densités parasitaires n'étaient pas ceux qui avaient les petites surfaces thymiques mais ceux qui présentaient ce jour un signe fonctionnel ou physique d'accès palustre (hyperthermie ou splénomégalie) le jour de la réalisation des gouttes épaisses.

Tableau XVIII: Résultat de la régression linéaire multivariée à Toussiana sur Log (Densité Parasitaire) : $R^2 = 0.04$, $p = 0.001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	31.7	(-9.16-72)	0.12
Classe d'âge	0.3	(-0.04-0.6)	0.08
Présence de fièvre	1.7	(1.01-2.4)	<0.0001
Insecticide	- 0.28	(-0.6 à -0.01)	0.06
Splénomégalie	0.87	(0.2-1.4)	0.005
Surface Thymique ajustée	- 0.09	(- 0.2-0.03)	0.14

Classe d'âge (<24 mois = 1, >24 mois = 2) Fièvre (absente = 0, présente = 1)

Splénomégalie (absente = 0, type 1 = 1, type 2 = 2, type 3 = 3)

5.2. COMPARAISON DE LA SUPPLEMENTATION DANS LES DEUX LOCALITES

Le tableau XIX donne la répartition des 870 enfants selon le nombre de jours de supplémentation effective.

Tableau XIX : Distribution selon le nombre de jours de supplémentation effective (effectif)

Nombre de jours	[0-29]	[30-59]	[60-89]	≥ 90
Gombélé Dougou (288)	0	6	8	274
Toussiana (582)	13	20	36	513
Total (870)	13	26	44	787

Seuls les 787 enfants qui ont bénéficié au moins de trois mois de supplémentation seront pris en compte dans la comparaison de la supplémentation dans les deux localités ; ainsi que dans la mesure de l'impact de la supplémentation. Le tableau XX ci-dessous donne pour ces derniers les valeurs selon la localité et le groupe des taux de rétinol et de zinc sériques (moyenne \pm écart type ou bien pourcentage) au début (t1) et à la fin de la supplémentation (t2).

Dans le groupe Bleu : les enfants de Toussiana ont un taux de rétinol sérique de départ significativement plus important que ceux de Gombélé Dougou ; ce qui n'est pas le cas pour le taux de zinc sérique. Au sein de ce groupe, le taux de rétinol sérique a significativement augmenté entre t1 et t2 aussi bien à Gombélé Dougou qu'à Toussiana. Il n'existe pas de différence significative entre les deux localités portant sur cette augmentation du rétinol sérique entre les deux passages. Cependant, l'augmentation du taux de zinc sérique entre les deux passages n'est significative qu'à Toussiana.

- Dans le groupe Jaune : les taux de rétinol et de zinc sérique ont significativement augmentés entre les deux passages indifféremment de la localité.

Tableau XX: valeurs des taux de rétinol et de zinc sériques selon la localité et le groupe (effectif)

Bleu		Paramètres		Jaune		
Gombélé Dougou	Diff	Toussiana		Gombélé Dougou	Diff	Toussiana
0.49 ^a ± 0.18 (27)	**	0.7 ^a ± 0.3 (53)	Rétinol Sérique à t1 (µmol/l)	0.53 ^a ± 0.25 (36)	NS	0.6 ^a ± 0.3 (69)
0.96 ^b ± 0.5 (27)	NS	1.1 ^b ± 0.6 (53)	Rétinol Sérique à t2 (µmol/l)	1 ^b ± 0.4 (36)	NS	1.1 ^b ± 0.6 (69)
22 ^a (6/27)	NS	15 ^a (8/53)	Incidence à t1 de la carence en Vitamine A (%)	22 ^a (8/36)	NS	14 ^a (10/69)
7 ^a (2/27)	NS	2 ^b (1/53)	Incidence à t2 de la carence en Vitamine A (%)	8 ^a (3/36)	NS	3 ^b (2/69)
0.46 ± 0.49 (27)	NS	0.43 ± 0.52 (53)	Variation du taux de rétinol entre t1 et t2 (µmol/l)	0.53 ± 0.25 (36)	NS	0.47 ± 0.6 (69)
0.8 ^a ± 0.3 (15)	NS	0.9 ^a ± 0.5 (52)	Zinc Sérique à t1 (µg/ml)	0.7 ^a ± 0.3 (18)	***	1 ^a ± 0.4 (60)
1 ^a ± 0.5 (15)	NS	1 ^b ± 0.4 (52)	Zinc Sérique à t2 (µg/ml)	1.2 ^b ± 0.8 (18)	*	1.3 ^b ± 0.4 (60)
73 ^a (11/15)	NS	77 ^a (40/52)	Incidence à t1 de la carence en Zinc (%)	94 ^a (17/18)	NS	68 ^a (41/60)
60 ^a (9/15)	NS	56 ^b (29/52)	Incidence à t2 de la carence en Zinc (%)	50 ^b (9/18)	*	20 ^b (12/60)
0.3 ± 0.5 (15)	NS	0.1 ± 0.7 (52)	Variation du taux de Zinc entre t1 et t2 (µg/ml)	0.5 ± 0.3 (18)	NS	0.3 ± 0.6 (60)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$, * si $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

5.2.1. Surface thymique et les indices anthropométriques

Le tableau XXI ci-dessous donne selon la localité et le groupe de supplémentation les valeurs des surfaces thymiques et des indices anthropométriques (moyenne \pm écart type) à l'inclusion et à la fin de la supplémentation.

A l'inclusion, indépendamment du groupe de supplémentation, les enfants de Toussiana avaient un meilleur état immunonutritionnel (surface thymique et périmètre brachial) comparés à ceux de Gombélé Dougou. Paradoxalement, à la fin de la supplémentation, aussi bien dans le groupe Bleu que dans le groupe Jaune cet état immunonutritionnel connaît une nette dégradation à Toussiana contre une amélioration significative à Gombélé Dougou.

Tableau XXI: Surfaces thymiques et indices anthropométriques selon la localité et le groupe (effectif)

Bleu			Paramètres	Jaune		
Gombélé Dougou	Diff	Toussiana		Gombélé Dougou	Diff	Toussiana
269 ^a ± 89 (138)	***	318 ^a ± 107 (251)	Surface Thymique 1 (mm ²)	273 ^a ± 89 (134)	***	322 ^a ± 104 (251)
277 ^b ± 97 (139)	**	245 ^b ± 94 (252)	Surface Thymique 2 (mm ²)	276 ^b ± 112 (135)	*	253 ^b ± 112 (254)
8.27 ± 88 (138)	***	- 76 ± 103 (246)	Variation de la Surface Thymique (mm ²)	3 ± 109 (134)	***	- 69 ± 109 (250)
- 0.39 ^a ± 0.9 (139)	NS	- 0.39 ^a ± 0.9 (256)	Poids / taille 1 (z-score)	- 0.48 ^a ± 0.9 (135)	NS	- 0.47 ^a ± 0.9 (254)
- 0.47 ^b ± 0.8 (128)	NS	- 0.39 ^b ± 0.8 (243)	Poids / taille 2 (z-score)	- 0.58 ^b ± 0.8 (130)	NS	- 0.42 ^b ± 0.9 (238)
15.8 ^a ± 1.4 (139)	NS	15.8 ^a ± 1.2 (256)	Indice Masse Corporelle 1 (kg/m ²)	15.8 ^a ± 1.3 (135)	NS	15.6 ^a ± 1.3 (254)
15.6 ^b ± 1.3 (128)	NS	15.6 ^b ± 1.2 (243)	Indice Masse Corporelle 2 (kg/m ²)	15.4 ^b ± 1.2 (130)	NS	15.6 ^b ± 1.3 (238)
14.8 ^a ± 1.2 (139)	*	15 ^a ± 1.3 (257)	Périmètre brachial 1 (cm)	14.6 ^a ± 1.4 (135)	*	15 ^a ± 1.2 (256)
15.5 ^b ± 1.1 (129)	***	14.6 ^b ± 1.2 (244)	Périmètre brachial 2 (cm)	15.46 ^b ± 1.1 (131)	***	14.6 ^b ± 1.3 (240)
0.68 ± 0.7 (131)	***	-0.07 ± 2.6 (244)	Variation du Périmètre brachial (cm)	0.64 ± 0.7 (131)	***	-0.08 ± 2.1 (240)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

5.2.2. Parasitémie et la morbidité palustre

Les tableaux XXII et XXIII ci-dessous donnent selon la localité et le groupe les parasitémies et la morbidité palustres de la fin de la supplémentation (t2) et celles de 1 mois après l'arrêt de la supplémentation (t3):

- Dans le groupe Bleu l'indice plasmodique à la fin de la supplémentation est significativement plus élevé à Gombélé Dougou et cette différence entre les deux localités disparaît à t3. Cependant, aussi bien à t2 qu'à t3 les densités parasitaires sont significativement plus réduites à Gombélé Dougou.

- Dans le groupe Jaune aussi bien à t2 qu'à t3, il n'existe aucune différence significative entre les parasitémies des deux localités. Cependant, quelle que soit le groupe les enfants de Gombélé Dougou ont cumulé plus d'accès palustres comparés à leurs homologues de Toussiana.

Tableau XXII: Parasitémiés palustres selon la localité et le groupe (effectif)

Bleu			Paramètres	Jaune		
Gombélé Dougou	Diff	Toussiana		Gombélé Dougou	Diff	Toussiana
40 ^a (52/137)	*	28 ^a (64/230)	Indice Plasmodique 2 (%)	35 ^a (46/133)	NS	29 ^a (68/234)
33 ^a (41/121)	NS	31 ^a (74/235)	Indice Plasmodique 3 (%)	28 ^a (34/123)	NS	26 ^a (61/237)
2046 ^a (52)	*	3198 ^a (64)	Densité parasitaire• 2 (parasites / µl)	2156 ^a (46)	NS	2164 ^a (68)
1048 ^b (41)	*	1582 ^b (74)	Densité parasitaire• 3 (parasites / µl)	1147 ^a (34)	NS	1380 ^b (61)

Diff = différence . NS = non significative si $p > 0.05$. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. • (moyenne géométrique)

Tableau XXIII: Répartition du nombre d'accès palustres cumulés selon la localité et le groupe (effectif)

Bleu			Nombre d'accès palustre	Jaune		
Gombélé Dougou	Diff	Toussiana		Gombélé Dougou	Diff	Toussiana
54 (39)	*	133 (51)	0	60 (44)	**	149 (58)
62 (45)	NS	102 (40)	1	51 (38)	NS	84 (33)
21 (15)	*	21 (8)	2	21 (16)	**	18 (7)
2 (1)	NS	2(1)	3	2 (1)	NS	4(2)
0 (0)	NS	0 (0)	4	1 (1)	NS	0 (0)
103/135 (76)	***	132/255 (51)	Prévalence du paludisme (%)	103/135 (76)	**	132/255 (51)

5.3. ANALYSE DE L'IMPACT DE LA SUPPLEMENTATION

Le tableau XXIV ci-dessous montre pour le sous échantillon représentant 24 % de l'effectif (185/787), l'évolution selon le groupe des taux de rétinol et de zinc sériques entre le début et la fin de la supplémentation. A Gombélé Dougou et à Toussiana, indépendamment du groupe, le taux de rétinol sérique a significativement augmenté entre t1 et t2. Dans les deux localités, la zincémie connaît aussi une inflation entre t1 et t2 dans les deux groupes de supplémentation ; mais cette hausse n'est pas significative dans le groupe Bleu à Gombélé Dougou.

Tableau XXIV: Valeurs des taux de rétinol et de zinc sériques selon le groupe et la localité (effectif)

Gombélé Dougou			Paramètres	Toussiana		
Bleu	Diff	Jaune		Bleu	Diff	Jaune
0.49 ^a ± 0.18 (27)	NS	0.53 ^a ± 0.2 (36)	Rétinol Sérique à t1 (µmol/l)	0.7 ^a ± 0.3 (53)	NS	0.6 ^a ± 0.3 (69)
0.96 ^b ± 0.5 (27)	NS	1 ^b ± 0.4 (36)	Rétinol Sérique à t2 (µmol/l)	1.1 ^b ± 0.6 (53)	NS	1.1 ^b ± 0.6 (69)
22 ^a (6/27)	NS	22 ^a (8/36)	Incidence à t1 de la carence en Vitamine A (%)	15 ^a (8/53)	NS	14 ^a (10/69)
7 ^a (2/27)	NS	8 ^a (3/36)	Incidence à t2 de la carence en Vitamine A (%)	2 ^b (1/53)	NS	3 ^b (2/69)
0.46 ± 0.49 (27)	NS	0.53 ± 0.25 (36)	Variation du taux de rétinol entre t1 et t2 (µmol/l)	0.43 ± 0.52 (53)	NS	0.47 ± 0.6 (69)
0.8 ^a ± 0.3 (15)	NS	0.74 ^a ± 0.3 (18)	Zinc Sérique à t1 (µg/ml)	0.9 ^a ± 0.5 (52)	NS	1 ^a ± 0.4 (60)
1 ^a ± 0.5 (15)	NS	1.2 ^b ± 0.8 (18)	Zinc Sérique à t2 (µg/ml)	1 ^b ± 0.4 (52)	***	1.3 ^b ± 0.4 (60)
73 ^a (11/15)	NS	94 ^a (17/18)	Incidence à t1 de la carence en Zinc (%)	77 ^a (40/52)	NS	68 ^a (41/60)
60 ^a (9/15)	NS	50 ^b (9/18)	Incidence à t2 de la carence en Zinc (%)	56 ^b (29/52)	***	20 ^b (12/60)
0.3 ± 0.5 (15)	NS	0.5 ± 0.3 (18)	Variation du taux de Zinc entre t1 et t2 (µmol/l)	1 ± 0.6 (52)	*	0.3 ± 0.6 (60)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$, * si $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

5 3.1. Mesure de l'impact de la supplémentation à Gombélé Dougou

5 3 1.1. Impact sur le thymus

Le tableau XXV ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les valeurs des surfaces thymiques (moyenne \pm écart type) de départ et de la fin de la supplémentation. Il n'existe aucune différence significative entre les surfaces thymiques des deux groupes de supplémentation aussi bien au début qu'à la fin de la supplémentation. Quelque soit le groupe de supplémentation les surfaces thymiques ont bénéficié d'un gain très significatif entre les deux passages ($p < 10^{-6}$). Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de supplémentation sur cette augmentation de la surface thymique entre les deux passages.

Tableau XXV : Surface thymique de Gombélé Dougou selon le groupe de supplémentation (effectif)

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Surface Thymique1 (mm ²)	269 ^a \pm 84 (138)	NS	273 ^a \pm 89 (134)
Surface Thymique2 (mm ²)	277 ^b \pm 97 (139)	NS	276 ^b \pm 112 (135)
Variation de la Surface Thymique (mm ²)	8 \pm 88 (138)	NS	3 \pm 109 (134)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

Afin de vérifier si l'effet de la supplémentation n'a pas été masqué par l'effet d'autres variables, une régression multivariée a été réalisée sur la variation de du Log (surface Thymique) entre le début et la fin de la supplémentation comme suit :

- le groupe de supplémentation [Chevalier, 1992]
- les épisodes morbides survenus durant les trois mois de suivi (accès palustres, accès fébriles, diarrhée, toux, vomissement) [Beiseil, 1990].
- la variation des indices anthropométriques entre le début et la fin de la supplémentation, la classe d'âge, et le sexe [Dumas, 2002].

Le tableau XXVI donne pour Gombélé Dougou les résultats de la régression linéaire multivariée sur la variation du Log (surface thymique) entre le début et la fin de la supplémentation. Plus que le groupe de supplémentation, l'évolution de la surface thymique est significativement liée à la surface thymique de départ et à la classe d'âge. En effet les grandes surfaces thymiques de départ ont subi les plus grandes involutions, et les gains de surface thymique augmentent avec l'âge. En outre, la multiplication des épisodes de vomissement durant les trois dernières semaines de la supplémentation a eu un effet négatif non significatif sur l'évolution des surfaces thymiques.

Tableau XXVI: Résultat de la régression linéaire multivariée à Gombélé Dougou sur la variation du (Log Surface Thymique) : $R^2 = 0.20$, $p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.08	(- 0.02-0.19)	0.12
Classe d'âge	0.06	(0.01-0.1)	0.006
Groupe de supplémentation	-0.01	(-0.04-0.02)	0.57
Surface Thymique de départ	- 0.0006	(- 0.0009à-0.0004)	< 0.0001
Vomissement*	- 0.05	(- 0.1-0.02)	0.17

Classe d'âge (<24 mois = 1, >24 mois = 2). Groupe (bleu = 1, jaune = 2) Vomissement* = Episodes de vomissement durant les trois dernières semaines de la supplémentation

5.3.1.2. Impact sur les Indices anthropométriques

Le tableau XXVII ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les valeurs des indices anthropométriques (moyenne \pm écart type) de départ et de la fin de la supplémentation. Il n'existe aucune différence significative entre les indices anthropométriques des deux groupes de supplémentation aussi bien au début qu'à la fin de la supplémentation. Quelque soit le groupe de supplémentation les indices (poids/ taille, et de masse corporelle) ont été réduits très significativement entre les deux passages, tandis que le périmètre brachial a connu un gain très significatif ($p < 10^{-6}$). Il

n'existe aucun effet groupe de supplémentation significatif sur cette évolution du périmètre brachial.

Tableau XXVII : Valeurs des indices anthropométriques des enfants de Gombèlé Dougou selon le groupe de supplémentation (effectif)

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Poids / taille 1 (z-score)	- 0.39 ^a ± 0.9 (139)	NS	- 0.48 ^a ± 0.9 (135)
Poids / taille 2 (z-score)	- 0.47 ^b ± 0.8 (128)	NS	- 0.58 ^b ± 0.8 (130)
Indice Masse Corporelle 1 (kg/m ²)	15.8 ^a ± 1.4 (139)	NS	15.8 ^a ± 1.3 (135)
Indice Masse Corporelle 2 (kg/m ²)	15.6 ^b ± 1.3 (128)	NS	15.4 ^b ± 1.2 (130)
Périmètre brachial 1 (cm)	14.8 ^a ± 1.2 (139)	NS	14.6 ^a ± 1.4 (135)
Périmètre brachial 2 (cm)	15.5 ^b ± 1.1 (129)	NS	15.4 ^b ± 1.1 (131)
Variation du Périmètre brachial (cm)	0.68 ± 0.7 (129)	NS	0.64 ± 0.7 (131)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne entre le premier et le deuxième passage indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$).

Afin de vérifier si l'effet de la supplémentation n'a pas été masqué par l'effet d'autres variables, une régression multivariée a été réalisée sur la variation d'un des indices anthropométriques qu'est le périmètre brachial. Le tableau XXVIII donne le résultat de la régression multivariée sur la variation du Log (périmètre brachial) comme suit :

- le groupe de supplémentation [Chevalier, 1992]
- les épisodes morbides survenues durant les trois mois de suivis (accès palustres, accès fébriles, diarrhée, toux, vomissement) [FAO et OMS, 1992].
- la variation des autres indices anthropométriques entre le début et la fin de la supplémentation, la classe d'âge, et le sexe [Dumas, 2002]. Plus que le groupe de supplémentation, l'évolution du périmètre brachial entre le début et la fin de la supplémentation est liée significativement au périmètre brachial de départ, et à la

variation de l'indice poids/taille. En effet l'évolution du périmètre brachial suit celui de l'indice poids/taille, et les enfants qui avaient les plus importants périmètres brachiaux au départ ont été les plus défavorisés. Il apparaît un effet négatif non significatif de la multiplication des épisodes de vomissement durant les trois dernières semaines de la supplémentation sur l'évolution du périmètre brachial.

Tableau XXVIII: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (Dif Périmètre Brachial) : $R^2 = 0.35, p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.12	(0.09-0.15)	< 0.0001
Périmètre Brachial de départ	- 0.007	(-0.009 à -0.005)	< 0.0001
Groupe	- 0.001	(-0.005-0.003)	0.61
Variation de l'indice Poids/taille	0.007	(0.004 -0.01)	< 0.0001
Vomissement*	- 0.005	(- 0.01-0.003)	0.21

Groupe (bleu = 1, jaune = 2) Vomissement* = Episodes de vomissement durant les trois dernières semaines de la supplémentation

5.3 1.3. Impact sur la parasitémie palustre

Le tableau XXIX ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les parasitémies palustres (indices plasmodiques et moyennes géométriques des densités parasitaires) de la fin de la supplémentation (t2) et ceux de 2 mois après l'arrêt de la supplémentation (t3):

- Il n'existe aucune différence significative entre les indices plasmodiques et les moyennes géométriques des deux groupes à la fin de la supplémentation (t2).

- Il n'existe aucune différence significative entre l'indice plasmodique à t3 et celui à t2 des enfants du groupe Bleu. Cependant la moyenne géométrique de la densité a significativement diminué dans ce groupe entre t2 et t3 ($p = 0.02$);

- Il n'existe aucune différence significative entre l'indice plasmodique et la moyenne géométrique de la densité parasitaire au sein du groupe Jaune entre t2 et t3 ($p = 0.10$).

Tableau XXIX: Parasitémie palustre des enfants de Combédougou selon le groupe de supplémentation (effectif)

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Indice Plasmodique 2 (%)	40 ^a (52/137)	NS	35 ^a (46/133)
Indice Plasmodique 3 (%)	33 ^a (41/125)	NS	28 ^a (34/123)
Densité parasitaire• 2 (parasites / μ l)	2046 ^a (52)	NS	2156 ^a (46)
Densité parasitaire• 3 (parasites / μ l)	1048 ^b (41)	NS	1147 ^a (34)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

Pour vérifier si l'effet groupe de supplémentation observé dans le groupe Bleu sur l'évolution de la densité parasitaire (t2-t3) n'est pas du à un facteur de confusion, une régression linéaire multivariée a été effectuée sur Log (densité parasitaire de t3) comme suit :

- le groupe de supplémentation [Shankar, 2000] ;
- la classe d'âge [Bloland, 1997] ;
- la prise de chloroquine durant la semaine ayant précédé les gouttes épaisses [Guiguemdé, 1997].
- l'utilisation d'une méthode de prophylaxie antipalustre [Kaba, 1996]

Comme l'indique le tableau XXX ci-dessous, plus que le groupe de supplémentation, c'est la prise de chloroquine durant la semaine ayant précédé les gouttes épaisses qui explique le mieux la réduction de la densité parasitaire à t3.

Tableau XXX: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (Densité parasitaire de la fin de l'étude) : $R^2 = 0.04$, $p = 0.006$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	1.3	(- 0.03-2)	0.05
Groupe de supplémentation	- 0.21	(-0.5-0.2)	0.26
Chloroquine*	- 0.48	(- 0.7-0.05)	0.01
Densité Parasitaire à t2	- 0.000001	(- 0.04- 0.01)	0.25
Classe d'âge	0.29	(0.7.- 0.4)	0.22

Chloroquine* = Prise de Chloroquine la semaine ayant précédé les gouttes épaisses

Groupe (Bleu = 1, jaune = 2)

5.3.1.4. Impact sur la morbidité palustre

Comme l'indique le tableau XXXI ci-dessous, il n'existe aucune différence significative entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune quant à la prévalence des accès palustres durant les trois mois de supplémentation (t1 à t2).

Tableau XXXI: Répartition du nombre d'accès palustres cumulés de Gombélédougou selon le groupe de supplémentation (pourcentage)

Nombres d'accès palustres	Bleu	Diff	Jaune
0	54 (39)	NS	60 (44)
1	62 (45)	NS	51 (38)
2	21 (15)	NS	21 (16)
3	2 (1)	NS	2(1)
4	0 (0)	NS	1(1)
Prévalence du paludisme	110/139 (79)	NS	103/135 (76)

Pour vérifier si l'effet groupe de supplémentation sur la prévalence du paludisme à la fin de l'étude n'a pas été masqué par l'effet d'autres facteurs de confusions, une régression linéaire multivariée a été effectuée sur Log (nombre d'accès palustres survenus entre le début et la fin de la supplémentation). Selon les travaux antérieurs portant sur le paludisme, les facteurs susceptibles d'influer sur la morbidité palustre sont : la drépanocytose [Modiano, 1999], l'âge [Guiguemdé, 1997], l'utilisation d'une méthode de prophylaxie antipalustre [Kaba, 1996] ou l'augmentation de la distribution de chloroquine au sein de la communauté [Delmont, 1985]. Le meilleur modèle contient : la classe d'âge, l'utilisation d'insecticide, et le nombre d'épisodes d'hyperthermie non palustre ayant bénéficié d'une cure de chloroquine. Pour mesurer l'impact de la supplémentation, nous avons ajouté à ces variables le groupe de supplémentation. Comme l'indique le tableau XXXII ci-dessous plus que le groupe de supplémentation, ce sont plutôt la classe d'âge, et le nombre d'accès fébriles non palustres ayant bénéficié d'une cure de chloroquine qui ont le plus influé sur la prévalence des accès palustres entre le début et la fin de la supplémentation. En effet, une augmentation du nombre de cure de chloroquine en dehors de tout accès palustre a entraîné une diminution du nombre total d'accès palustre enregistrés dans la localité de Gombélé Dougou. En outre les enfants de 24 à 72 mois ont fait moins d'accès palustres que ceux de moins de 24 mois.

Tableau XXXII: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (Nombres d'accès palustres de 1) à (2) : $R^2 = 0.08$, $p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.48	(0.3-0.6)	< 0.0001
Groupe de supplémentation	- 0.007	(-0.05-0.03)	0.72
Episodes d'hyperthermies*	-0.02	(-0.03 à -0.01)	0.0001
Usage d'insecticide	- 0.02	(- 0.06-0.02)	0.31
Classe d'âge	-0.09	(-0.15 à -0.04)	0.0008

Classe d'âge (<24 mois = 1, >24 mois = 2) Usage d'insecticide (Présent = 1, absent = 0) Episodes d'hyperthermies* = Episodes d'hyperthermies non palustres ayant bénéficiés d'une cure de chloroquine.

5.3.2. Mesure de l'impact de la supplémentation à Toussiana

5.3.2.1. Impact sur le thymus

Le tableau XXXIII ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les valeurs des surfaces thymiques (moyenne \pm écart type) de départ et de la fin de la supplémentation. Il n'existe aucune différence significative entre les surfaces thymiques des deux groupes de supplémentation aussi bien au début qu'à la fin de la supplémentation. Quelque soit le groupe de supplémentation les surfaces thymiques ont subi une atrophie très significative entre les deux passages ($p < 10^{-6}$). Il n'existe aucun effet groupe de supplémentation significatif sur cette involution des surfaces thymiques entre les deux passages.

Tableau XXXIII : Surface thymiques de Toussiana selon le groupe de supplémentation (effectif)

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Surface Thymique 1 (mm ²)	318 ^a ± 107 (251)	NS	322 ^a ± 104 (251)
Surface Thymique 2 (mm ²)	245 ^b ± 97 (252)	NS	253 ^b ± 112 (254)
Variation de la Surface Thymique (mm ²)	- 73 ± 110 (249)	NS	- 69 ± 109 (250)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

Afin de vérifier si l'effet de la supplémentation n'a pas été masqué par d'autres variables, une régression multivariée a été réalisée sur la variation du Log (surface thymique) entre le début et la fin de la supplémentation. Le meilleur modèle contient : le sexe, la surface thymique de départ et le nombre d'épisodes de vomissements survenus durant les trois dernières semaines de la supplémentation. Comme l'indique le tableau XXXIV ci-dessous plus le groupe de supplémentation, c'est la surface thymique de départ qui a le plus déterminé la variation de la surface thymique entre t1 et t2. En effet les grandes surfaces thymiques à l'inclusion ont subi une involution plus marquée. Il apparaît un effet négatif presque significatif des épisodes de vomissement enregistrés durant les trois dernières semaines de la supplémentation sur l'évolution des surfaces thymiques.

Tableau XXXIV: Résultat de la régression linéaire multivariée à Toussiana sur la variation du (Log Surface Thymique) : $R^2 = 0.16$, $p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.12	(0.04-0.2)	0.002
Groupe de supplémentation	-0.0012	(- 0.03-0.02)	0.92
Surface thymique de départ	- 0.0006	(- 0.0007 à - 0.0004)	< 0.00001
Vomissements*	- 0.06	(-0.1 à -0.0008)	0.05
Sexe	- 0.02	(- 0.05- 0.006)	0.12

Vomissements* = Episodes de Vomissement survenus durant les trois dernières semaines de la supplémentation

Sexe (Féminin = 1 Masculin = 2) Groupe (Bleu = 1, jaune = 2)

5.3.2.2. Impact sur les indices anthropométriques

Le tableau XXXV ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les valeurs des Indices anthropométriques (moyenne \pm écart type) de départ et de la fin de la supplémentation. Il n'existe aucune différence significative entre les indices anthropométriques des deux groupes de supplémentation aussi bien au début qu'à la fin de la supplémentation. A Toussiana, quelque soit le groupe, tous les indices anthropométriques ont subi une involutions très significative entre les deux passages ce qui n'est pas le cas à GombéléDougou.

Tableau XXXV : Valeurs des indices anthropométriques des enfants de Toussiana selon le groupe de supplémentation (effectif).

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Poids / taille 1 (z-score)	- 0.39 ^a \pm 0.9 (256)	NS	- 0.47 ^a \pm 0.9 (254)
Poids / taille 2 (z-score)	- 0.41 ^b \pm 0.8 (243)	NS	- 0.42 ^b \pm 0.9 (238)
Indice Masse Corporelle 1 (kg/m ²)	15.8 ^a \pm 1.4 (256)	NS	15.6 ^a \pm 1.3 (254)
Indice Masse Corporelle 2 (kg/m ²)	15.6 ^b \pm 1.3 (243)	NS	15.6 ^b \pm 1.3 (238)
Périmètre brachial 1 (cm)	15 ^a \pm 1.2 (257)	NS	15 ^a \pm 1.2 (256)
Périmètre brachial 2 (cm)	14.6 ^b \pm 1.2 (244)	NS	14.6 ^b \pm 1.3 (240)
Variation du Périmètre brachial (cm)	-0.08 \pm 2.5 (244)	NS	-0.08 \pm 2.1 (240)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne entre le premier et le deuxième passage indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

Une régression linéaire multivariée a été réalisée sur la variation du Log (périmètre brachial) entre le début et la fin de la supplémentation. Le meilleur modèle est celui qui contient : le périmètre brachial de départ, les épisodes de toux survenus durant les trois mois de supplémentation et l'évolution de l'indice de masse corporelle. A ces variables nous avons ajouté le groupe de supplémentation. Comme l'indique le tableau XXXVI ci-dessous, plus que le groupe de supplémentation, c'est le

périmètre brachial de départ et la variation de l'indice de masse corporel qui ont significativement déterminé l'involution du périmètre brachial entre les deux passages. En effet, l'involution du périmètre brachial a suivi celle de l'indice de masse corporelle ; et les grands périmètres brachiaux de départ ont subi les involutions les plus importantes. Il apparaît un effet négatif non significatif de la multiplication des épisodes de toux durant les trois mois de supplémentation sur cette évolution du périmètre brachial.

Tableau XXXVI: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (Dif Périmètre Brachial) : $R^2 = 0.16$, $p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.20	(0.15-0.25)	< 0.00001
Groupe de supplémentation	- 0.0002	(- 0.008-0.005)	0.95
Périmètre brachial de départ	- 0.01	(- 0.018 à - 0.010)	< 0.00001
Variation de l'Indice Masse Corporelle	0.002	(0.000004-0.004)	0.04
Episodes de toux durant les trois de supplémentation	- 0.001	(- 0.005-0.001)	0.28

Groupe (bleu = 1, jaune = 2)

5.3.2.3. Impact sur la parasitémie palustre

Le tableau XXXVII ci-dessous donne selon le groupe de supplémentation les parasitémies palustres (indices plasmodiques et moyennes géométriques des densités parasitaires) de la fin de la supplémentation (t2) et ceux de 2 mois après l'arrêt de la supplémentation (t3):

- Il n'existe aucune différence significative entre les indices plasmodiques et les moyennes géométriques des densités parasitaires des deux groupes à la fin de la supplémentation (t2).

- Il n'existe aucune différence significative au sein du groupe Bleu entre l'indice Plasmodique à t3 et celui à t2. Cependant la moyenne géométrique de la densité a connu une baisse significative au sein de ce groupe entre t2 et t3 ($p = 0.0006$).

- Il n'existe aucune différence significative au sein du groupe Jaune entre l'indice plasmodique à t3 et celui à t2. Cependant la moyenne géométrique de la densité connaît aussi une baisse significative au sein de ce groupe entre t2 et t3 ($p = 0.01$).

Tableau XXXVII: Parasitémie palustre des enfants de Toussiana selon le groupe de supplémentation (effectif)

Paramètres	Bleu	Diff	Jaune
Indice Plasmodique 2 (%)	28 ^a (64/230)	NS	29 ^a (68/234)
Indice Plasmodique 3 (%)	31 ^a (74/235)	NS	26 ^a (61/237)
Densité parasitaire • 2 (parasites / μ l)	3198 ^a (64)	NS	2164 ^a (68)
Densité parasitaire • 3 (parasites / μ l)	1582 ^b (74)	NS	1380 ^a (61)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Des lettres différentes dans une même colonne indiquent que les différences sont significatives ($p < 0.05$)

Une régression linéaire multivariée a été effectuée sur Log (densité parasitaire de t3). Le meilleur modèle contient : la classe d'âge, la présence de splénomégalie, celle d'hyperthermie, et l'usage d'insecticide. A ces variables nous avons ajouté le groupe de supplémentation. Comme l'indique le tableau XXXVIII ci-dessous, plus que le groupe de supplémentation ou la prise de chloroquine durant la semaine ayant précédé les gouttes épaisses, c'est la présence d'un signe physique d'accès palustre (splénomégalie) qui explique le mieux la densité parasitaire à t3.

Tableau XXXVIII: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (Densité parasitaire de la fin de l'étude) : $R^2 = 0.03$, $p = 0.04$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.42	(- 0.6-1.5)	0.44
Groupe de supplémentation	- 0.23	(-0.5-0.03)	0.09
Type de splénomégalie	0.62	(0.1- 1.2)	0.04
Usage d'insecticide	- 0.09	(-0.3- 0.17)	0.49
Présence d'hyperthermie	0.43	(- 0.4-1.3)	0.32
Classe d'âge	0.22	(-0.10- 0.54)	0.18

Groupe (Bleu = 1; jaune = 2), Hyperthermie (présente = 1, absente = 0)

Classe d'âge (<24 mois = 1, > 24 mois = 2)

5.3.2 4. Impact sur la morbidité palustre

Comme l'indique le tableau XXXIX ci-dessous, il n'existe aucune différence significative entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune quant à la prévalence des accès palustres.

Tableau XXXIX: Répartition du nombre d'accès palustres cumulés de Toussiana selon le groupe de supplémentation (pourcentage)

Nombres d'accès palustres	Bleu	Diff	Jaune
0	133 (51)	NS	149 (58)
1	102 (40)	NS	84 (33)
2	21 (8)	NS	18 (7)
3	2 (1)	NS	4(2)
Prévalence du paludisme	150/258 (58)	NS	132/255 (51)

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$

Une régression multivariée a été effectuée sur Log (nombre d'accès palustres enregistrés entre le début et la fin de la supplémentation). Le meilleur modèle contient : la classe d'âge et le nombre d'épisodes d'hyperthermie non palustres ayant bénéficié d'une cure systématique de chloroquine. Comme l'indique le tableau XXXX ci-dessous il existe un lien significatif positif entre le nombre d'épisodes d'hyperthermie non palustres et celui des accès palustres entre le début et la fin de la supplémentation.

Tableau XXXX: Résultat de la régression linéaire multivariée sur le Log (nombres d'accès palustres de t1 à t2) : $R^2 = 0.13$, $p < 0.0001$

Paramètres	Coefficient d'estimation	Intervalle de Confiance à 95%	Probabilité
Constante	0.04	(- 0.07-0.1)	0.0002
Groupe de supplémentation	- 0.01	(-0.4-0.09)	0.34
Classe d'âge	-0.01	(-0.05- 0.1)	0.30
Episodes d'hyperthermie *	0.03	(0.02-0.04)	< 0.0001

Classe d'âge (<24 mois = 1, >24 mois = 2). Episodes d'hyperthermies = Episodes d'hyperthermie non palustres ayant bénéficiés d'une cure de chloroquine*

6. DISCUSSION

Malgré ses limites et contraintes, cette étude nous a permis de mesurer l'impact d'une double supplémentation zinc-vitamine A sur l'état immunonutritionnel, la parasitémie et la morbidité palustre des enfants de 1 à 5 ans pendant la période de forte transmission palustre.

6.1. *LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE*

Le dosage effectué sur un sous échantillon représentant 24 % de l'effectif (205/870) montre qu'à l'inclusion, 79 % (51/65) des enfants de Gombélé Dougou et 86% (121/140) de ceux de Toussiana avaient un taux de rétinol sérique normal en dehors de toute intervention. En outre 45% des enfants de Gombélé Dougou (15/37) et 76 % de ceux de Toussiana avaient une zincémie normale avant l'intervention. A la fin de la supplémentation, chez les enfants ayant bénéficié d'au moins trois mois de supplémentation, le taux de rétinol augmente dans les deux localités indifféremment du groupe de supplémentation. Même si les taux de rétinol et de zinc sérique ne reflètent pas toujours les réserves de l'organisme [Amedee-Manesme ; 1989, Gary ; 1990], l'absence de différence significative entre les deux groupes nous amène à nuancer l'effectivité de notre supplémentation. Ce résultat peut s'expliquer par le choix des localités. En effet dans la province du Houet surtout dans le village de Toussiana la disponibilité des sources de vitamine A est satisfaisante et tous les enfants consomment régulièrement des mangues et du néré qui sont deux fruits riches en bêta carotène. La réalisation de la supplémentation dans une province plus défavorisée aurait sans doute donné des différences plus importantes entre les deux groupes de supplémentation.

Le recueil des données provenant des 2 villages a été effectué par 2 équipes distinctes. Une standardisation insuffisante de ces 2 équipes notamment au plan du diagnostic clinique a conduit à des divergences d'appréciation difficiles à corriger. L'exploitation des données thymiques en temps réel a permis de corriger rapidement les divergences observées. En ce qui concerne les données anthropométriques, l'existence de mesures mensuelles intermédiaires a permis une correction de nombreux dossiers. Par

contre en ce qui concerne les données biologiques et parasitologiques, l'exploitation des données plus d'une année après la collecte n'a pas permis de rattraper certaines informations manquantes.

La définition de l'accès palustre n'est pas aisée. En considérant comme paludéens tous les enfants ayant une température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C associée à une densité parasitaire ≥ 5000 parasites / μ l, nous bénéficions d'une sensibilité et d'une spécificité satisfaisante dans le diagnostic des accès palustres. Dans les études épidémiologiques réalisées dans la région de Bobo-Dioulasso le seuil clinique de densité plasmodiale est de 10000 hématies parasités par microlitres chez les adultes [Baudon, 1993]. Ces auteurs conseillent cependant d'utiliser ce seuil avec prudence en médecine individuelle.

6.2. THYMUS, ANTHROPOMETRIE, PARASITEMIE ET MORBIDITE PALUSTRES DES ENFANTS A L'INCLUSION.

6.2.1. Selon la localité

6.2.1.1. Thymus et indices anthropométriques

A l'inclusion, nous observons une différence entre les localités au niveau de l'état immunonutritionnel (objectivé par la surface thymique et les indices anthropométriques). Cette différence peut s'expliquer en partie par la meilleure couverture sanitaire d'un des villages (Toussiana) et aussi par le niveau socio-économique plus élevé, lié à sa situation privilégiée sur un axe commercial important (Bobo-Banfora). Par ailleurs la majorité des familles y dispose d'un verger, et la prévalence de la diarrhée y est moindre ($p = 0.004$). Cette situation privilégiée de Toussiana caractérisée par une meilleure disponibilité alimentaire et une faible prévalence des gastro-enterites, se traduit ainsi par un meilleur état nutritionnel et immunitaire. Notre observation confirme ainsi celle de plusieurs auteurs qui ont mis en évidence l'important rôle de la malnutrition et de l'infection sur l'état immunonutritionnel [Beisel; 1980 Wade. 1988].

6.2.1.2. Parasitémie et morbidité palustres

Dans les deux localités, *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus rencontrée (97% à Gombélé Dougou et 98% à Toussiana). Nous expliquons ce résultat par la prédominance de cette espèce plasmodiale dans la région de Bobo-Dioulasso [Guiguemdé; 1988, Gazin; 1990]. Au cours d'études menées dans d'autres régions du Burkina, et d'Afrique, les auteurs constatent aussi cette prépondérance de *Plasmodium falciparum* [Muller; 2001, Bloland, 1997]. *Plasmodium falciparum* étant l'espèce responsable du paludisme grave, sa fréquence élevée lors des infestations explique en partie la forte mortalité due à cette affection.

Au début de l'étude l'indice plasmodique est significativement plus important à Gombélé Dougou qu'à Toussiana: 62,9% versus 55,5% ($p = 0.001$). Nous lions ce résultat à une exposition plus forte dans la localité de Gombélé Dougou. En effet, comme l'indiquent les figures 2 et 3, les habitations de cette localité sont disposées autour d'un gîte larvaire constitué par la rivière qui traverse cette localité. Par contre à Toussiana, les habitations sont excentrées par rapport au barrage et à la rivière. Cette variation de l'indice plasmodique suivant la localité, est rapportée par Kaba dans la province de l'Oubritenga [Kaba, 1996] et Delmont au Mali [Delmont, 1985]. Concernant la densité parasitaire et la morbidité palustre, il n'existe aucune différence significative à l'inclusion entre les deux localités. Nous lions cette absence de différence par l'échantillonnage. En effet, l'un des critères d'inclusion était l'absence de pathologie. Néanmoins, la présence de cas de paludisme à l'inclusion, confirme la fréquence des erreurs survenant au cours du diagnostic de cette affection surtout si l'on se base sur les seuls arguments cliniques. En effet la lecture des lames de goutte épaisse après l'inclusion a retrouvé une densité parasitaire > 100000 parasites/ μ l chez un enfant qui ne présentait aucun signe fonctionnel de gravité. Nous rejoignons ainsi différents auteurs qui recommandent que le diagnostic de paludisme soit confirmé autant que possible par une parasitémie [Gazin; 1990, Bloland; 1997].

6.2.2. Selon la classe d'âge

6.2.2.1. *Thymus et indices anthropométriques*

Les enfants de moins de 24 mois sont confrontés aux difficultés d'adaptation nutritionnelle dues au sevrage. Cela se traduit par une forte incidence des gastro-entérites au sein de cette tranche d'âge [Diallo; 1998]. Ainsi, ces déséquilibres alimentaires doublés d'infections se répercutent négativement sur l'état immunonutritionnel de ces derniers. Dumas [Dumas, 2002] a objectivé cet effet âge sur l'état immunonutritionnel chez les 900 enfants suivis par le projet.

6.2.2.2. *Parasitémie et morbidité palustres*

Dans les deux localités, à l'inclusion nous ne trouvons aucun effet âge significatif sur l'indice plasmodique, la moyenne géométrique des densités parasitaires et la morbidité palustre. Contrairement à Bloland [Bloland, 1997], la non mise en évidence par notre étude d'un effet âge significatif sur la parasitémie palustre peut s'expliquer par l'étroitesse de la fourchette dans la quelle se situent les âges de nos enfants (1 à 5ans).

6.2.3. Selon le sexe

6.2.3.1. *Thymus et indices anthropométriques*

Globalement les garçons ont un meilleur état immunonutritionnel, comparés aux filles. Cette différence n'est cependant significative que chez les enfants de 24 à 71 mois de Toussiana ($p = 0.01$). Ce résultat peut s'expliquer au plan socio-culturel par un comportement de la famille différent selon le sexe de l'enfant: dans nos contrées, les garçons bénéficient de meilleurs soins de la part des parents [UEPA. 2001]. L'impact de ces soins dans l'amélioration de l'état nutritionnel a été établi par l'UNICEF [UNICEF, 1998]. Notre résultat confirme celui du Ministère de l'économie et des finances [INSD, 2000] qui au cours de l'enquête démographique et des ménages rapporte un meilleur état nutritionnel des garçons comparés aux filles. Liang à Taiwan [Liang, 1997] a effectué une échographie du thymus des enfants âgés de 0 à 8 ans et

apprécié leurs thymus via la largeur et l'épaisseur. Les garçons de sa série avaient aussi un thymus plus large ($p = 0.04$); et également plus épais ($p = 0.03$).

6.2.3.2. Parasitémie et morbidité palustres

Quelle que soit la localité et la classe d'âge, il n'existe aucun effet sexe sur la parasitémie et l'incidence du paludisme. Cela s'explique par une absence de différence entre filles et garçons du point de vue de l'exposition et de l'immunité antipalustre. Notre résultat est contraire à ceux de certains auteurs qui rapportent un sexe-ratio en défaveur des garçons [Guiguemdé ; 1997, Tiono; 1999]. Ces auteurs n'ayant pas travaillé sur des échantillons randomisés, l'inégale répartition du sexe dans la communauté [INSD; 1998] apparaît donc dans leurs résultats.

6.2.4. Selon la surface thymique la parasitémie palustre et la localité

Dans les deux localités nous ne retrouvons aucune corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire. La surface thymique étant un indicateur de la qualité de la réponse cellulaire [Chevalier; 1994], ce résultat confirme la prépondérance de la réponse humorale au cours de l'infection palustre [Brown; 1985]. Il rappelle celui de Migot qui rapporte une conservation de la réaction immunitaire antipalustre chez des patients infectés par le VIH donc présentant une altération des fonctions cellulaires [Migot, 1996].

6.3. COMPARAISON DE LA SUPPLEMENTATION SELON LA LOCALITE

6.3.1. Thymus et anthropométrie

A l'inclusion compte tenu de la situation privilégiée de Toussiana, quel que soit le groupe de supplémentation les enfants de cette localité ont des indices immunonutritionnels significativement meilleurs comparés à leurs homologues de Gombélé Dougou. Malgré la supplémentation et le suivi clinique, l'état immunonutritionnel s'est nettement détérioré dans cette localité qui avaient une situation privilégiée au départ. A Gombélé Dougou, excepté les indices poids/tailles et de masse corporelle, le périmètre brachial et la surface thymique se sont nettement améliorés. En plus de l'absence d'effet de la supplémentation, nous expliquons ces constats par un effet amoindri du suivi clinique dans la localité de Toussiana qui bénéficiait déjà d'une meilleure couverture sanitaire. En effet une augmentation de la distribution de chloroquine dans cette localité qui a déjà bénéficié d'une intervention du Centre Muraz les années précédentes [Kaboré ; 2000] n'a pas eu un impact significatif sur la réduction des accès palustres durant cette période. Ce qui peut s'expliquer par l'existence d'une chloroquinorésistance (18%) à Toussiana habituée à cette molécule. Aussi, la période de forte transmission palustre coïncidant avec celle de la soudure nutritionnelle, c'est sans doute l'effet de cette dernière qui apparaît le plus sur ces indices. L'absence d'effet de la supplémentation dans les deux localités peut être due à l'effectivité et à la durée de la supplémentation. Notre résultat confirme celui de Dumas qui ne retrouve aucun effet de la supplémentation en zinc sur ces indices chez les 900 enfants suivis par le projet [Dumas; 2002].

6.3.2. Parasitémie et morbidité palustres

Quel que soit le groupe, la seule différence significative entre les deux localités réside dans la prévalence du paludisme entre le début et la fin de la supplémentation.

En effet malgré un effet significatif de chloroquine sur la réduction de la parasitémie et la morbidité palustres à Gombélé Dougou, les enfants de cette localité ont cumulé plus d'accès palustre que leurs homologues de Toussiana où cette molécule a eu un effet moindre. Ce résultat peut s'expliquer par une exposition plus forte à Gombélé Dougou due à la disposition des habitations autour de la rivière qui traverse cette localité. L'absence d'effet de la supplémentation dans les deux localités peut être due à son effectivité.

6.4. IMPACT DE LA SUPPLEMENTATION

6.4.1. Impact de la supplémentation à Gombélé Dougou

6.4.1.1. *Thymus et anthropométrie*

A l'inclusion, il n'existe aucune différence significative entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune. Ce résultat témoigne d'une bonne randomisation de notre échantillon qui a permis de rendre les populations de départ homogènes. Les surfaces thymiques ont connu une évolution positive indépendamment du groupe de supplémentation. Plus qu'un effet de la supplémentation ce gain de surface thymique à la fin des trois mois de supplémentation est imputable à un effet bénéfique du suivi clinique institué au cours de l'étude. Il a permis un diagnostic et une prise en charge précoce des épisodes morbides : donc une réduction de l'effet négatif de ces derniers sur l'état immunonutritionnel [FAO et OMS, 1992]. L'absence d'effet de la supplémentation sur la surface thymique dans cette localité peut être due à l'effectivité et à la durée de la supplémentation. Notre résultat confirme celui de Dumas qui ne retrouve aucun effet de la supplémentation en zinc sur ces indices chez les 300 enfants inclus dans cette localité [Dumas; 2002].

6.4.2. Parasitémie et morbidité palustres

Compte tenu de la bonne randomisation de notre échantillon il n'existe aucune différence au départ entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune. A la fin de l'étude, plus que le groupe de supplémentation c'est plutôt un effet majeur bénéfique de la prise en charge systématique de tous les accès fébriles par une cure systématique de chloroquine qui apparaît sur ces indices.

Les résultats des études antérieurs sont contradictoires selon les équipes. Shankar en Papouasie Nouvelle Guinée [Shankar, 2000] a trouvé une réduction des fortes densités parasitaires et de la morbidité due à *Plasmodium falciparum* suite à une supplémentation en zinc et à une autre supplémentation en vitamine A [Shankar; 1999, Shankar; 2000]. Sturchler en Tanzanie [Sturchler, 1987] a noté une corrélation négative entre le taux de rétinol sérique et la densité parasitaire palustre. A l'opposé, Muller au Burkina [Muller; 2001], Binka au Ghana [Binka, 1995], Varanda au Mozambique [Varanda, 2001] n'ont trouvé aucun effet de la supplémentation en zinc ou en vitamine A sur la parasitémie ou la morbidité palustre. Il en a été de même pour le groupe d'étude "Zinc-Palu" [The Zinc Against Plasmodium Study Group, 2002] qui n'a trouvé aucun effet de la supplémentation en zinc sur ces indicateurs lors d'une étude multicentrique (Equateur, Ghana, Tanzanie, Uganda et Zambie). Grasiozo au Guatemala aussi n'avait trouvé aucun effet du zinc sur le statut parasitaire des enfants (protozoaires et helminthes) [Grasiozo, 1993].

6.4.2. Impact de la supplémentation à Toussiana

6.4.2.1. *Thymus et indices anthropométriques*

Au départ il n'existe aucune différence entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune : ce qui témoigne de la bonne qualité de la randomisation. A la fin de supplémentation tous les indices immunotritionnels ont subi une involution dans cette localité indépendamment du groupe de supplémentation. L'absence d'effet de la supplémentation et du suivi clinique sur ces indices immunonutritionnels s'explique en partie par le fait que ces derniers n'ont pas apporté grand chose dans cette localité qui

bénéficiait déjà d'une bonne couverture sanitaire avec une faible prévalence de carence en micronutriments. Ce résultat confirme celui de Chevalier qui n'a observé un effet du suivi que sur les petits thymus [Chevalier; 2002].

6.4.2.2. Parasitémie et morbidité palustres

Compte tenu de la bonne randomisation de notre échantillon il n'existe aucune différence au départ entre les enfants du groupe Bleu et ceux du groupe Jaune. A la fin de la supplémentation il n'apparaît aucun effet groupe de supplémentation sur la réduction des indices paludométriques. Les résultats des études antérieures étant contradictoires, une meilleure effectivité de notre intervention aurait permis de vérifier l'utilité de ces supplémentations dans nos situations locales.

7. CONCLUSION

Notre étude réalisée au Burkina Faso en 2001 (de mi-juillet à mi-novembre) avait pour but de mesurer l'effet d'une double supplémentation en micronutriments (Vitamine A et Zinc) sur l'état immunonutritionnel, la parasitémie et la morbidité palustres des enfants de 1 à 5 ans issus de deux villages de la région de Bobo-Dioulasso. Il s'agit d'une étude de supplémentation randomisée, réalisée en double aveugle. Une enquête transversale comparative a été effectuée en début et en fin d'intervention (mi-juillet et mi-octobre), puis 1 mois après la fin de l'intervention (mi-novembre). Un suivi longitudinal des enfants a été également assuré au plan clinique, biologique et anthropométrique.

L'état immunonutritionnel a été apprécié via le thymus (organe clef de l'immunité et baromètre de l'état nutritionnel), et les indices anthropométriques que sont le périmètre brachial, l'indice poids/taille et l'indice de masse corporelle. Quelle que soit la localité et la classe d'âge, la double supplémentation n'a eu aucun effet notable sur l'amélioration de la surface thymique et des indices anthropométriques durant la période de forte transmission palustre qui coïncide avec celle de la soudure nutritionnelle.

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire, ce qui confirme la prédominance de la réponse humorale au cours de l'infestation palustre. La double supplémentation n'a pas eu l'effet bénéfique attendu sur la réduction de la parasitémie et de la prévalence des accès palustres.

Un éventuel effet de la double supplémentation aurait permis de déboucher sur une nouvelle voie de prise en charge des déficiences immunitaires notamment celle secondaire à la malnutrition. Cependant, l'absence de différence notable au niveau du rétinol et du zinc sérique entre enfants supplémentés et non supplémentés ne nous permet pas de conclure avec certitude sur l'effet ou non de cette double supplémentation dans d'autres situations locales.

Néanmoins, plus que la supplémentation, l'amélioration de la couverture sanitaire au cours de l'étude a eu un effet bénéfique notable sur l'état immunonutritionnel ainsi que sur la morbidité en général surtout dans la localité la plus isolée. En effet un contrôle régulier des enfants et la possibilité d'une cure systématique à la chloroquine de tous les cas fébriles a permis de faire chuter de façon spectaculaire la parasitémie, la prévalence du paludisme et la mortalité observée en cette période de l'année (annexe 8) dans la localité où cette molécule est encore efficace.

8. RECOMMANDATIONS/SUGGESTIONS

L'état immunonutritionnel des enfants de 1 à 5 ans de la région de Bobo-Dioulasso subit une stagnation voire une dégradation au cours de la période de forte transmission palustre. Plus que la supplémentation, l'amélioration de la couverture sanitaire a eu un effet bénéfique incontestable sur l'état immunonutritionnel. De ce fait, rejoignant en partie les recommandations de la FAO et de l'OMS lors de la conférence internationale sur la nutrition (CIN) de 1992, nous suggérons :

Aux autorités politiques et sanitaires

De consacrer plus de moyens matériels et humains pour une amélioration de la couverture sanitaire et une prise en charge précoce des cas durant la période de forte transmission palustre.

Aux agents de santé :

- De contribuer à une prise en charge précoce des cas fébriles en sensibilisant et en allant à la rencontre des populations, ces dernières étant préoccupées par les travaux champêtres durant la période de forte transmission palustre.

- D'effectuer un traitement présomptif du paludisme selon le schéma national lors de tout accès fébrile.

- De référer dans les plus brefs délais aux structures sanitaires compétentes des cas compliqués pour une prise en charge appropriée.

9. RESUME

Dans le cadre de la lutte contre le paludisme dans les pays endémiques, nous avons mené au sein du projet VIHPAL une étude transversale répétée comparative. Elle avait pour but de mesurer l'effet d'une supplémentation en zinc associée à la vitamine A sur l'état immunonutritionnel global, la parasitémie et la morbidité palustres des enfants de 1 à 5 ans de la région de Bobo-Dioulasso (villages de Toussiana et de Gombélé Dougou).

L'étude s'est déroulée de mi-juillet à mi-novembre 2001. Huit cent soixante dix (870) enfants âgés de 1 à 5 ans ont été répartis dans deux groupes par randomisation. Le groupe supplémenté a reçu une dose unique de 200.000 UI de vitamine A et une dose quotidienne de 10 mg de gluconate de zinc pendant trois mois. Les surface thymique médiane corrigée et les indices anthropométriques ont été mesurées en début et en fin de supplémentation ; les parasitémies palustres ont été mesurés en début, à la fin, et un mois après la fin de la supplémentation ; la morbidité palustre a été enregistrée en début, durant le suivi, et en fin d'étude.

La surface thymique et la morbidité palustre des enfants de la région de Bobo-Dioulasso varient fortement d'une localité à l'autre. Elles s'améliorent avec le niveau de développement socio-économique et l'âge. Les thymus subissent une stagnation voire une atrophie durant la saison des pluies, non évitée par la supplémentation. *Plasmodium falciparum* représente 99,9 % des infestations; et quel que soit l'âge, il n'existe aucune corrélation entre la surface thymique et la densité parasitaire. La supplémentation n'a pas eu l'effet bénéfique escompté sur la réduction de la parasitémie et la morbidité palustre des enfants de 1 à 5 ans de la région de Bobo-Dioulasso. Cependant l'absence de différence notable entre les supplémentés et les non supplémentés ne permet pas de conclure avec certitude quant à l'inutilité de la supplémentation. Plus que la supplémentation le diagnostic et la prise en charge précoce des accès fébriles par une cure systématique de chloroquine entraîne une chute spectaculaire de la mortalité durant la période de forte transmission palustre.

Mots Clef : *Supplémentation/ Vitamine A-Zinc / Paludisme / enfants de 1 à 5 ans/ Thymus / parasitémie / morbidité*

10. SUMMARY : *Impact of vitamin A and zinc supplementation on the thymus, parasitemia and malarial morbidity: a random prophylactic trial carried out on 870 children aged 1-5 years in Bobo-Dioulasso region.*

In the context of malaria control in endemic countries, we carried out into VIHPAL project a cross sectional study. The objective was to assess zinc supplementation effect combined with vitamin A on the overall immuno-nutritional status, parasitemia and malarial morbidity among children aged 1 to 5 years in Bobo-Dioulasso region (Toussiana and Gombéledougou villages).

The study was carried from July to November 2001. Eight hundred and seventy (870) children aged 1 to 5 years were randomly divided into two groups; 787 completed the trial. The supplemented group benefited from a single dose of 200,000 UI of vitamin A and a daily dose of 10 mg of glucose of zinc during three months. The corrected median thymic Surface of the children and the other parameters were measured at the beginning and at the end of supplementation. Malarial parasitemias were measured at the beginning, at the end and a month after the end of supplementation. Malarial morbidity was recorded at the beginning, during follow-up and at the end of the study.

The Thymic Surface and children's morbidity of Bobo-Dioulasso region strongly vary from an area to another. It improves following the level of socio-economic development and age. The thymuses undergo a stagnation and even an atrophy during rainy seasons, unavoided by supplementation. *Plasmodium falciparum* stands for 99.9% of infestations and whatever the age, there is no correlation between the thymic surface and parasite rate. Supplementation did not have the expected effect on the reduction of parasitemia and malarial morbidity of children aged 1-5 years in Bobo-Dioulasso region. However, the lack of a significant difference between the supplemented and the non-supplemented ones does not allow to conclude with certainty the uselessness of supplementation. Beyond supplementation, diagnosis and early management of feverish

attacks through a systematic care by using chloroquine results in a dramatic drop in mortality during the period of high malaria transmission.

Key words: Supplementation, vitamin A, Zinc, malaria, children aged between 1-5 years, Thymus, parasitemia, morbidity.

11. BIBLIOGRAPHIE

AABY P., MARX C., TRAUTNER S., RUDAA D., HASSEZLBALCH H., JENSEN H., LISSE I.

Thymus size at birth is associated with infant mortality: a community study from Guinea-Bissau.
Acta Paediatr 2002; 91(6):698-703.

AGGET P.J., and COMERFORD J.G.

Zinc and Human Health

Nutrition Reviews, Vol.53, No. 9; 516-521.

AMADOR R., PATARRAYO M.E.

Malaria vaccines.

J. Clin. Immunol. 1996 Jul; 16 (4):183-9.

AMEDEE-MANESME O., DE MAYER E.O.

Le déficit en vitamine A: Stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Ed. INSERM-ORSTOM Paris. 1989: 69 p.

ANONYME

Vers un vaccin antimalaria.

Medecine Digest Août 1992; 18 (3) : 24

AREF G.H., ABDEL-AZIZ A., ELARABY I.I., ABDEL MONEIM M.A., HEBEISHY N.A., RAHMY A.J.

A post-mortem study of the thymolymphatic system in protein energy malnutrition.

J. Trop med Hyg. 1982;85:109-114.

AUCAN C., TRAORE Y., TALL F., NACRO B., TRAORE-LEROUX T., FUMOUX F., RITHET P.

High immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria.

Infect Immun 2000 Mar;68 (3):1252-8.

BACH J.F., DARDENNE M., PAPIERNICK M., BAROIS A., LEVASSEUR P., LE BRIGAND M.

Evidence of a serum-factor secreted by the human thymus.

Lancet 1972; 1056-58.

BARRETO M.L. et al.

Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower respiratory-tract infections in young children in Brazil.

Lancet. 1994;344:228-231.

BAUDON D., GAZIN P., SANOU J., OUEDRAOGO L., OUEDRAOGO I., GUIGUEMDE T.R., CARNEVAL P.

Morbidité palustre en milieu rural au Burkina Faso. Etude de 526 accès fébriles.

Médecine d'Afrique Noire: 1986, 33(11) 207 - 213

BAUDON D., LOUIS F., MARTET G.

En Afrique, le paludisme urbain est le paludisme de demain.

Med. Trop. 1996; 56:323-325.

BEISEL W.R., ELDMAN R., NAUSS K., SUSKIND R.

Single-Nutrient Effects on immunologic Function

Jama 1981; 245 (1): 53 - 57.

BEISEL W.R.

Effect of infection on nutritional status and immunity

Federation proceeding; 1990, 39 (13): 3105- 3108

BEISEL W.R.

History of nutritionnal immunology:introduction and overview.

J. Nutr. 1992;122:591-596.

**BINKA N.F., ROSS A.D., MORRIS SS., KIRKWOOD RB., ARTHUR P.,
DOLLIMOR N., GYAPONG O.J., SMITH G.P.**

Vitamin A supplementation and childhood malaria in northern Ghana.

Am J Clin Nutr 195;61:853-9.

BLACK R.E.

Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries.

Am. J. Clin. Nutr. 1998;68(S2):476-79.

BLAIRD J.K.

Age-dependent characteristics of protection v. susceptibility to *Plasmodium falciparum*.

Ann Trop Med Parasitol 1998 Jun;92(4):367-90

BLAIR S., CARMONA J., CORREN A.

Malaria in children: links between nutrition and immunity

Rev Panam Salud Publica 2002 Jan; 11 (1): 5 - 14.

**BLOLAND P.B., BORIGA D.A., RUEBUSH T.K., Mc CORMICK J.B., ROBERTS
J.M., OLOO A.J., HAWLEY W., LAL A., NAHLEN B. And CAMPBELL C.C.**

Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in area of intense malaria transmission II. Descriptive epidemiology of malaria infection and disease among children.

*Am. J. Trop Med. Hyg.*1997;97:557-61.

**BOJANG K.A., MILLIGAN P.J., PINDRE M., VIGNERON L., ALLOUECHE A.,
KESTER K.E., BALOU W.R., CONWAY D.J., REECE W.H., GOTHARD P., YAMUAH
L., DELCHAMBRE M., VOSS G., GREENWOOD BM., HILL A., McADAM K.P.,
TORNIEPORTH N., COHEN J.D., DOHERTY T.**

Efficacy of RTS,S/ AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in the Gambia: a randomised trial.

Lancet 2001 Dec 8;358(9297):1927-34.

BROMN J. GREENWOOD B.M.

Cellular and humoral inhibition of plasmodium falciparum growth vitro and recovery from acute malaria.

Parasite Immunol. 1985; 7 (3): 265 - 75.

BUCK J., RITTER. G., DANNECKER. L., VISWANATHAM K., COHEN S. L., BRIAN T.C., HAMMERLING U.

Retinol is essential for growth of activated human B cells

*J. Exp. Med.*1990;171:1613-1624

BULUX J., DE SERRANO Q J., PEREZ R., RIVERA C., SALOMONS W.N.

Plasma beta carotene response to a single meal of carrots in Guatemelan schoolchildren.

Int. J. of Food Sci and Nutr. 1998; 49:173-179.

CASTILLO-DURAN C. HERESI G. FISBERG M., and UAUY R.

Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effect on growth and immune function

Am J Clin Nutr 1987; 45:602-608

CAVAN R.K., GIBSON S.R., GRAZIOSO F.C., ISALGUE M.A., RUZ M., SOLOMONS W.M.

Growth and body composition of periurban Guatemelan children in relation to zinc status: a cross-sectional study.

Am J Clin Nutr. 1993;57:334-44.

CHEVALIER P.

Malnutrition protéino-énergétique et immunité: tentative de restauration de l'immunodéficience secondaire à la malnutrition.

Thèse de biochimie, biologie moléculaire Université de Montpellier 11.1994

CHEVALIER P., DELPEUCHE F., MAIRE B.

Le complexe «Malnutrition – infection»: premier problème de santé publique chez les populations défavorisées.

Méd. Mal Infect. 1996; 26: 366 – 370.

CHEVALIER P., DIAGBOUGA S., TRAORE Y., CASSEL A.M., VAN DE PERRE P.

Non-invasive assessment of Immuno-nutritional status of asymptomatic HIV-infected children from Burkina Faso.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 1;29(4):427-8.

CHEVALIER P., SEVILLA R., ZALLES L., SEJAS E., BELMONTE G., PARENT G.

Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition.

J Nutr Immun. 1994;3(2): 27-39.

CORDELIER IGL.

Immunologie Tome I.

Ed. CER Paris, 1982.350p.

CORNU A., DELPEUCH F., CHEVALIER P.

Etat nutritionnel et croissance au cours des deux premières années de la vie.

Arch FR Pediatr 1980;37:125-129

COULIBALY D., DIALLO D.A., THERA M.A., DICKO A., GUINDO A.B., KONE A.K., CISSOKO Y., COULIBALY S., DJIMDE A., LYKE K., DOUOMBO O.K., PLOWE C.V.

Impact of pre-season treatment on incidence of Plasmodium malaria and parasite density at a site for testing malaria vaccines in Badiangara, Mali.

Am. J. Trop Med. Hyg. 2002 Dec; 67(6):604-10.

DABIRE E., GUIGUEMDE T.R., COULIBALY S.O., KAM L .

Morbidité palustre au sein de la pathologie fébrile dans le service de l'hôpital Yalgado de Ouagadougou

Publications Medicales Africaines, 1992,120,29-32.

DARDENNE M., PLEAU J.M., NABARRA B., LEFRANCIER P., DERRIEN M., CHOAY J., BACH J.F.

Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79: 5370-5373.

DIALLO S., CAMARA Y.B.

Diarrhée Aiguë du Nourison et Etat Nutritionnel à l'INSE

Médecine d'Afrique noire: 1998, 45 - 46.

DELMONT J

Influence de la chimioprophylaxie collective sur les indices paludométriques, les titres d'anticorps antipalustres et les taux d'hématocrite.

Mémoire de biologie humaine et de parasitologie n°504 Faculté de médecine de Marseille 1985

DIABATE A., BALDET T., CHANDRE F., AKOUBETO M., GUIGUEMDE T.R., DARRIET F., BRENGUES C., GUILLET P., HEMMINGWAY J., SMALL G.J., HOUGARD J.M.

The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae* s. l. in Burkina Faso.

Am J Trop Med Hyg 2002 Dec;(6):617-22

DORUP I., FLYVBERG A., EVERTS M.E. and CLAUSEN T.

Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies.

British Journal of Nutrition(1991),66,505-521

DUMAS X.

Etude d'un essai clinique de supplémentation Zinc- Vitamine A sur des enfants du Burkina Faso.

Mémoire de D.E.S.S. Methodes statistiques des industries agronomiques, agroalimentaires et pharmaceutiques. Université de Montpellier 11.2002.

EKWALL H., PREMJI Z., BJORKMAN A.

Micronutrient and iron supplementation and effective malarial treatment synergistically improve childhood anaemia .

Trop med Int Health 2000 Oct; 5(10): 696-705

ESPOSITO F., LOMBARDFI S., MODIANO D., HABLUETZEL A., DEL NERO L., LAMIZANA L., PIETRA V., ROTINGLIANO G., CORRADIN G., RAVOL E. and LA ROSA C.

In vitro immune recognition of synthetic peptides from the Plasmodium CS protein by individuals naturally exposed to different sporozoite challenge.

Immunology Letters 1992; 33: 187-200.

FAO et OMS

Conférence internationale sur la nutrition, les grands enjeux des stratégies nutritionnelles
CIN 1992.

FRIIS H., MWANIKI D., OMONDI B., MUNIU E., MAGNUSSEN P., GEISSLER W., THIONG O.F., MIKAELSEN F.K.

Serum retinol concentrations and *Schistosoma mansoni*, intestinal helminths, and malarial parasitemia: a cross-sectional study in Kenyan preschool and primary school children.

Am J Clin Nutr 1997 ;66-665-71.

FRIIS H., NDHLOVU P., MDULUZA T., KAONDERA K., SANDSTRÖM B., MIKAELSEN K.F., VENERVALD B.J., and CHRISTENSEN N.O.

The impact of zinc supplementation on *Schistosoma mansoni* reinfection rate and intensities: A randomized, controlled trial among rural Zimbabwean schoolchildren.

Eur J Clin Nutr 1997;51:33-37.

FRIIS H., NDHLOVU P., MDULUZA T., KAONDERA K., SANDSTRÖM B., MIKAELSEN K.F., VENERVALD B.J., and CHRISTENSEN N.O.

The impact of zinc supplementation on growth and body composition: A randomized, controlled trial among rural Zimbabwean schoolchildren.

Eur J Clin Nutr 1997;51:38-45.

GARDNER J.M., WITTER M., RAMDATH D.D.

Zinc supplementation: effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children

Eur J Clin Nutr 1998; 52, 34-49.

GARY J. FOSMIRE.

Zinc Toxicity

Am J Clin Nutr 1990;51:225-7

GASTINEL L.N., DARDENNE M., PLEAU J.M., BACH J.F.

Study of the zinc binding site to the derum thymic factor

Biochemica et Biophysica Acta, 1987 (797): 147 - 155

GAVRILOV L., TATARINOV V.

Anatomie.

Ed. Mir. Moscou. 1985 360 p.

GENTILLINI M.

Médecine Tropicale: Paludisme

Ed. Flammarion Paris. 1989:91-122.

GHANA VAST STUDY TEAM.

Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality.

The Lancet 1993;342:7-11.

GITTELSON J., SHANKAR A.V., WEST K.P. Jr., RAM R., DHUMGEL C. and DAHAL B.

Infant feeding practices reflect antecedant risk of xerophtalmia in Nepali children.

Eur. J. Clin Nutr (1997)51,484-490.

GOLDEN M.H., JACKSON A.A., GOLDEN B.E.

Effect of zinc on thymus of recently malnourished children

The Lancet. 1977 Nov; 19:1057 -1058

GRAVELY S.M., HAMBURGER J., KREIER J.P.

T and B cell population changes in young and in adult rats infected with plasmodium berghei

Infect. Immun 1976 Jul; 14(1):178 - 83

GRAVES P., GELBAND H.

Vaccines for preventing malaria.

Cochrane Database Syst Rev 2003 ;(1) : CD000129.

GRAZIOSO C.F., ISALGUE M., DE RAMIREZ I., RUZ M. and SALOMONS W.N.

The effect of zinc supplementation on parasitic reinfestation of Guatemalan schoolchildren

Am J Clin Nutr 1993;57:673-8

GREENE L.S.

Genetic and dietary adaptation to malaria in human populations

Parassitologia 1999 Sep; 41(1-3):185 - 92.

GUIGUEMDE T.R., COULIBALY N., COULIBALY S.O., OUEDRAOGO J.B., GBARY A.R.

Esquisse d'une méthode d'estimation chiffrée des accès palustres: application à une zone rurale au Burkina Faso (Afrique de l'Ouest).

Trop Med Int Health. 1997 Jul;2(7):646-53.

GUIGUEMDE T.R., LE BRAS J., BAUDON D., OUEDRAOGO J.B., GBARY A.R., DOUCHET C.

Baisse de sensibilité et résistance de *plasmodium falciparum* observé en Afrique de l'Ouest.

Publications Médicales Africaines. 1988,91 bis 25-32.

GUIGUEMDE T.R., GBARY A.R., OUEDRAOGO J.B.

Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les états de l'OCCGE (Afrique de l'Ouest)

Ann. Soc. Belge de Med. Trop., 1991 71:199-207.

GUIGUEMDE T.R., OUEDRAOGO I., OUEDRAOGO J.B., COULIBALY S.O., GBARY A.R.

Morbidité palustre, notamment chez l'adulte, en milieu urbain au Burkina Faso.

*Med.Trop.*1997;57:1965-1968.

GUIGUEMDE T.R., STURSHLER D., OUEDRAOGO J.B., DRABO M., ETLENGER H., DOUCHET C., GBARY A.R., HALLER L., KAMBOU S., FERNEX M.

Vaccination contre le paludisme premier avec un vaccin anti sporozoïte, le (NANP)3-TT (Ro 40-2361) en Afrique (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso).

Bull. Soc. Path. Ex. 1990;83:217-27.

HAMBIDGES K.M.

Hair analyses: Worthless for vitamins, Limited for minerals

Am. J. Clin. Nutr. 1982;36:943-949

HARRAP G.J., REST J.S., SAXTON C.A.

Inhibition of plaques growth by zinc salts

J Periodont Res 1983;18:634-42.

HASSELBALCH H., ERSBOL L., JEPPESEN A.K., NIELSEN D.L. Thymus size in infant from birth until 24 months of age evaluated by ultrasound. A longitudinal prediction model for the thymic index.

Acta Radiol 1999 Jan;40(1):41-4

HUMPHREY J.H., WEST K.P and SOMMER A.

Vitamin A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds.

Bull. WHO, 1992;70:225-32.

INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DE LA DEMOGRAPHIE

(INSD), 1998. Recensement général de la population du 10 au 20 décembre 1996.

Résultats définitifs, Ouagadougou:46 p.

**INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DE LA DEMOGRAPHIE/
MINISTERE DE L'ECONOMIE ET DES FINANCES**

Enquête démographique et de santé Burkina-Faso 1998 -1999.

Macro International Inc. Calverton, Maryland USA Mai 2000; 327p..

JACKSON T.M. and ZAMAN S.N.

The in vitro effect of the thymic factor thymopoietin on subpopulation of lymphocytes from severely malnourished children.

Clin Exp Immunol 1980; 39:717-721.

JACOTOT B., REINERT P., REYES F., SOBEL A., SYLVESTRE R.

Abrégé d'Immunopathologie

Ed. Masson, Paris, 1978. 344p.

JAMBON B., ZIEGLER O., MAIRE B., HUTIN M.F., PARENT G., FALL M., BUMEL D., DUHEILLE J.

Thymulin (facteur thymique serique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children.

Am J Clin Nutr 1988 Aug;48(2):335-42

KABA S.

Impact des rideaux imprégnés de perméthrine sur les paramètres parasitologiques et de morbidité palustre chez les enfants de 6 mois à 10 ans dans quatres villages de la province de l'Oubritenga.

Thèse de doctorat en médecine n° 16 Université de Ouagadougou 1996.

KABORE I.

Recensement des cas de paludisme chez les enfants de 0 à 14 ans à domicile et mise en place d'un système de distribution de chloroquine pour la prise en charge en zone rurale de la province du Houet.

Thèse de doctorat en médecine n° 30 Université de Ouagadougou 2000

KENT M., DE GRAAFF V., FOX S.I.

Concepts of Human Anatomy and Physiology.

WM. C. Brown Publishers. 1986. 716-747.

KEUSCH G.T., WILSON C.S., WAKSAL S.D.

Nutrition, Host Defenses and the lymphoid system.

In Gallin JI and Fauci AS. Advances in Host Defenses Mechanisms 1983; 275-309.

KRAMMER R.T., UDOMKESMALEE E., DHANAMITA S., SIRISINHA S., CHAROENKTATKUL S., TUNTIPOPIPAT S., BANJONG O., ROJROONGWASINKUL N., SMITH C Jr.

Lymphocyte responsiveness of children supplemented with vitaminA and zinc

Am J Clin Nutr 1993;58:566-70.

KREBS N.F., HAMBIDGE K.M., WALRAVENS P.A.

Increased food intake of young children receiving a zinc supplement.

Am J Dis Child 1984;138:270-3

LIANG C.D., HUANG S.C.

Sonographic study of the thymus in infants and children

J. Formos Med. Assoc. 1997 Sep;96(9):700-3

MALAGUARNERA L., PIGNATELLI S., SIMPORE J., MUSUMECO M.M.

Plasma levels of IL-12, IL -18 and TGF - beta in Plasmodium falciparum malaria.

Eur Cytokine Netw 2002 Oct-Dec; 13(4): 425- 30

MANNOOR M.K., HALDER R.C., MORSHED S.R., ARIYASINGHE A., BAKIR H.Y.

Essential. role of extrathymic T cells in protection against malaria.

J Immunol 2002 Jul 1;169 (1): 301 - 6.

MAIRE B., WADE S., BLEIBERG F., DARDENNE M., PARENT G., LE FRANCOIS P., CARLES C.

Absence of variation in facteur thymique serique activity in moderately and severely malnourished Senegalese children.

Am J clin Nutr 1982 Dec;36 (6):1129-33.

MCLAREN S.D., FRIGG M.

Voir et vivre. Guide pratique sur la vitamine A dans la santé et la maladie

SIGHT AND LIFE seconde édition; Bâle 2002. 39 p.

METZGER A. MUKASA G SHANKA AH NDEEZI G MELIKIAN G SEMBA RD.

Antioxydant status and acute malaria in children in Kampala, Uganda.

Am J Trop Med Hyg .2001 Aug; 65(2):115-9.

MIGOT F., OUEDRAOGO J.B., DIALLA J., ZAMPAN H., DUBOIS B., SCOTT-FINNIGAN T., SANOU P.T., DELORON P.

Selected *P. falciparum* specific immune responses are maintained in AIDS adults in Burkina Faso

Parasite Immunol 1996 Jul;18(7):333-9

MILLER J.P.

The discovery of the immunological function of thymus.

Immunol. Today 1991;12: 42-44

MINISTERE DE LA SANTE DE L 'ACTION SOCIALE ET DE LA FAMILLE.

Secrétariat Général. Direction Générale de la santé publique. Direction de la médecine préventive: Programme National de Lutte antipaludique au Burkina - Faso. 1993. 57.

MINISTERE DE LA SANTE

Secrétariat Général. Centre National de Nutrition.

Enquête épidémiologique sur les carences en micronutriments dans 15 provinces.

PDSN/CNN. Ouagadougou 1997.

MOCCHIGIANI E. and MUZZIOLI M

The therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections

J. Nutr. 130:14245-14315,2000.

MODIANO D., LUONI G., SIRIMA B.S., SIMPORE J., VERRA F., KONATE A., RASTRELLI E O.A., CALLISSANO C., PAGANOTTI G.M., D' URBANO L., SANOU I., SAWADOGO A., MODIANO G., COLLUZZI M.

Haemoglobine C protect against clinical *Plasmodium falciparum* malaria..

Parassitologia 1999 Sep; 41 (1-3): 251-4.

MODIANO D., SIRIMA B.S., SAWADOGO A., SANOU I., PARE J., KONATE A., PAGNONI F.

Severe malaria in Burkina Faso: urban and rural environment.

Parassitologia 1999 Sep; 41 (1-3): 251-4.

MORIGUCHI S., OKISHIMA N., SUMIDA S., OKAMURA K., DOI T., KISHINO Y.

Beta carotene supplementation enhances lymphocyte proliferation with mitogens in humans peripheral blood lymphocytes.

Nutr Res 1996;16 (2): 211-218.

MOUCHET J. et al.

Typologie du paludisme en Afrique

Cahier Santé.1993;3:220-38.

MULLER O., BECHER H., VAN ZWEEDEN A.B., YE Y., DIALLO D.A., KONATE A.T., GBANGOU A., KOUYATE B., GARENNE M.

Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in West African children: randomised double blind placebo controlled trial.

BMJ 2001 Jun 30;322 (7302) :1567

NABARRO D.N., TAYLER E.M.

The "Roll Back Malaria" Campaign.

Science 1998;280:2067-2068.

NATADISASTRA G., WITTPENN J.R., MUHILAL., WEST K.P., MELE L., SOMMER A.

Impression cytology: a practical index of vitamin A status

Am J Clin Nutr 1988;48:695-701

NUSSENBLATT V., SEMBA R.D.

Micronutrient malnutrition and the pathogenesis of malaria anemia.

Acta Trop 2002 Jun; 82(3): 321 - 37.

O'DELL BL.

Effect of dietary components upon zinc availability.

Am J Clin Nutr 1979;22:1315-22

O.M.S.

Severe falciparum malaria

Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 2000; 94 (1): 90p

O.M.S.

Série de rapports techniques N° 519: Immunité cellulaire et résistance à l'infection.

OMS, Genève. 1973.

OMS.

Bureau régional pour l'Afrique: Initiative africaine pour la lutte contre le paludisme au 21^{ème} siècle. *Mai* 1998: 4-8.

PARENT G., CHEVALIER P., ZALLES L., SEVILLA R., BUSTOS M., DHENIN J.M. and JAMBON B.

In vitro lymphocyte-differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children

Am J.Clin.Nutr 1994;60:274-8

POURCELOT L.

Echographie sans frontières

Cahiers Santé 1996;6:

PRAZUCK T., TALL F., NACRO B., ROCHEREAU A., TRAORE A., SANOU T., MALKIN J.E., APAIRE-MARCHAIS V., MASSON D., DUBLANCHET A., et al.

HIV infection and severe malnutrition: a clinical and epidemiological study in Burkina Faso.

AIDS 1993 Jan;7 (1):103-8

PRENTICE A.M.

The thymus a barometer of malnutrition

British Journal of nutrition (1992),345-347

QUADRO L., GAMBLE M.V., VOGEL S., LIMA A.A., PIANTEDOSI R., MOORE S.R., COLANTUONI V., GOTTESMAN M.E., GUERANT R.L., BLANER W.S.

Retinol and retinol-binding protein: gut integrity and circulating immunoglobulins.

J Infect Dis 2000 Sep; 182 Suppl 1:S97-S98.

ROMANES G.J.

Cunningham's Manual of Practical Anatomy

Thorax and Abdomen: Vol 2

English Language Book Society / Oxford University Press. 1986: 38-39

ROSSI T.S., CARBONE E., AMODIO M., MATTACE F., BRUNESE R.M., CICARRELLI L., VALLONE G.

Echographic evaluation of thymus gland in childhood

Radiol Med 2000 May;99 (5):352-4

SANOU I., PARE J., TRAORE S., MODIANO D., KAM K.L., KABORE J., LAMIZANA L., SAWADOGO S.A., GUIGUEMDE T.R.

Formes cliniques du paludisme grave en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou.

Cahiers de Santé,1997;7:13-7.

SCHOFIELD L., UADIA P.

Lack of Ir gene control in the immune response to malaria. I. A thymus-independent antibody response to repetitive surface protein of sporozoites.

J Immunol 1990 Apr 1; 144(7): 2781-8

SCRIMSHAW N.S., TAYLOR C.E., GORDON J.E.

Interaction of nutrition and infection

Genva:WHO.1971 Monograph Series 57.

SEMPERTEGUI F., ESTRELLA B., CORREA E., AGUIRRE L., SAA B., TORRES M., NAVARRETE F., ALARCON C., CARRION J., RODRIGUEZ A., and GRIFFITHS J.K.

Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children

European Journal of Clinical Nutrition(1996)50:42-46

SERGENT E.

Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme.

Arch. Institut Pasteur Algérie 1950: 28: 1-70.

SHANKAR A.H., GENTON B., BAISOR M., PAINO J., TAMJA S., ADIGUMA T., WU L., RAE L., BANNON D., TIELSH J.M., WEST K.P Jr., ALPERS M.P.

The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea.

Am Trop 97 48 68 97 28 24 *Med Hyg* 2000 Jun; 62 (6):663-9

SHANKAR A.H., GENTON B., SEMBA R., BAISOR M., PAINO J., TAMJA S., ADIGUMA T., WU L., RAE L., TIELSH J.M., ALPERS M.P. WEST K.P.

Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a in young children in Papua New Guinea: randomized trial.

Lancet 1999; 354:203-209

SHANKAR A.H. and PRASSAD A.S.

Zinc and immune function the biological basis of altered resistance to infection.

Am. J. Nutr. 1998;68: S447-63.

SMITH C.G., CLEGG S.M. ,KEEN L.C. and. GRIVETTI E.L.

Mineral values of selected plant foods common to southern Burkina-Faso and to Niamey, Niger, West Africa

International Journal of Food Sciences and Nutrition (1996) 47.41-53

SMITH E.J., BROWN D.E., and SMITH C.

The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol-binding protein in the rat
J Lab Clin Chim 1994; 84: 692-697.

STOWERS A., CARTER R.

Current developments in malaria-blocking vaccines
Expert Opin Biol Ther 2001 Jul;1(4):619-28

**STTURCHLER D., TANNER M., HANCK A., BETCHART B., GAUTSCHI K.,
WEISS N., BURNIER E., DEL GIUDICE G., DEGREMONT A.**

Longitudinal study on relations of retinol with parasitic infections and the immune response in children of Kikwawila village, Tanzania.
Acta Trop 1987 Jun ; 44(2):213 - 27.

TAYLOR R., PHILLIPS R.S.

Th1 and Th 2 CD4+ T Cell clones specific for plasmodium chabaudi but not for an unrelated antigen protect against blood stage *P. chabaudi* infection
Eur J Immunol 1994 Jan; 24(1):158 - 64.

THE ZINC AGAINST PLASMODIUM STUDY GROUP

Effect of zinc on the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children: a randomised controlled trial.
Am J Clin Nutr 2002 Oct; 76 (4): 805 –12.

TIONO B.A.

Les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des formes graves du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans la province du Boulgou- Burkina Faso.
Thèse doctorat de médecine FSS- Université de Ouagadougou Thèse n°29 1999.

TRAORE O.

Etude de l'efficacité des supposés d'Artémether dans le traitement du paludisme grave de l'enfant à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Thèse de doctorat en médecine n° 773 Université de Ouagadougou 2002.

TRAORE Y., RITHET P., TRAORE-LEROUX T., AUCAN C., GAZIN P., COOSMANS M., SMITH A., ABEL L., TALL F., NACRO B., FUMOUX F.

Analysis of genetic factors controlling malarial infection in man

Sante 1999 Jan-Feb; 9 (1):53-9

TSUBOI T., TACHIBANA M., KANEKO O., TORIL M.

Transmission-blocking vaccine of vivax malaria

Parasitol Int 2003 Mar; 52(1):1-11.

UDOMKESMALEE E., DHANAMITTA S., SIRISINHA S., CHAROENKIATKUL S., TUMTIPOPIPAT S., BANJONG O., ROJROONGWASINKUL N., KRAMER R.T., SMITH C Jr.

Effect of vitamin A and zinc supplementation on the nutriture of children in Northeast Thailand.

Am J Clin Nutr 1992;56:50-7

UNICEF

La situation des enfants dans le monde

Washington: UNICEF. 1998:40 p

VARANDAS L., JULIEN M., GOMES A., RODRIGUES P., VAN LERBERGHE W., MALVEIRO F., AGUIAR P., KOLSTEREN P., VAN DER STUYFT P., HILDREBRAND K., LABADARIOS D., FERRINHO P.

A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vitamin A in severe malaria in hospitalised Mozambican children.

Ann Trop Paediatr 2001 Sep; 21 (3):211-22

VERHOEF H., WEST C.E., NZYUKO S.M., DE VOGEL S., VAN DER VALK R., WANGA M.A., KUIJSTEN A., VEENEMANS J., KOK F.J.

Intermittent administration of iron and sulfadoxine - pyrimethamine to control anaemia in Kenyan children: a randomised controlled trial.

Lancet 2002 Sep 21; 360(9337); 908- 14.

VERUS A.P. and SAMMAN S.

Urinary Zinc as a marker of Zinc intake: results of a supplementation trial in free-living men.

Eur. J. Clin Nutr. (1994) 48, 219-221

VILLAMOR E., MBISE R., SPIEGELMAN D., HERTZMARK E., FATAKI M., PETERSON K.E., NDOSSI G., FAWZI W.W.

Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrhoeal infections on child growth.

Pediatrics 2002 Jan; 109 (1): E6

WADE S., PARENT G., BLEINBERG F., MAIRE B., FALL M., SCHNEIDER D., LE MOULLAC B., DARDENNE M.

Thymulin (Zn-FTS) activity in protein-energy malnutrition; new evidence for interaction between malnutrition and infection on thymic function.

Am J clin Nutr 1982 Dec;36 (6):1129-33.

WATIER H., VERWAERDE C., LANDAU I., WERNER E., FONTAINE J., CAPRON A., AURIAULT C.

T-cell-dependent immunity and thrombocytopenia in rats infected with plasmodium chabaudi.

Infect Immun 1992 Jan; 60(1):136-42.

WATSON R.R and MOHS M.E.

Determination of requirements for Nutrients with critical roles in lymphocyte function: zinc and vitamin A

Nutr Res 1984;4:951-955.

WAYNE W., GRODY,, SUZANNE F., FARAMARZ N.

Thymus involution in acquired immunodeficiency syndrome

Am J.Clin. Pathology 1985;84:85-95

WELLINGHAUSEN N.

Immunobiology of gestational zinc deficiency

Br J Nutr 2001 May;85 Suppl 2: S81-6.

WHO

Highlights of recent activities in the context of The World Declaration and Plan of action for nutrition.

WHO/NUT/95.2

WISE A.

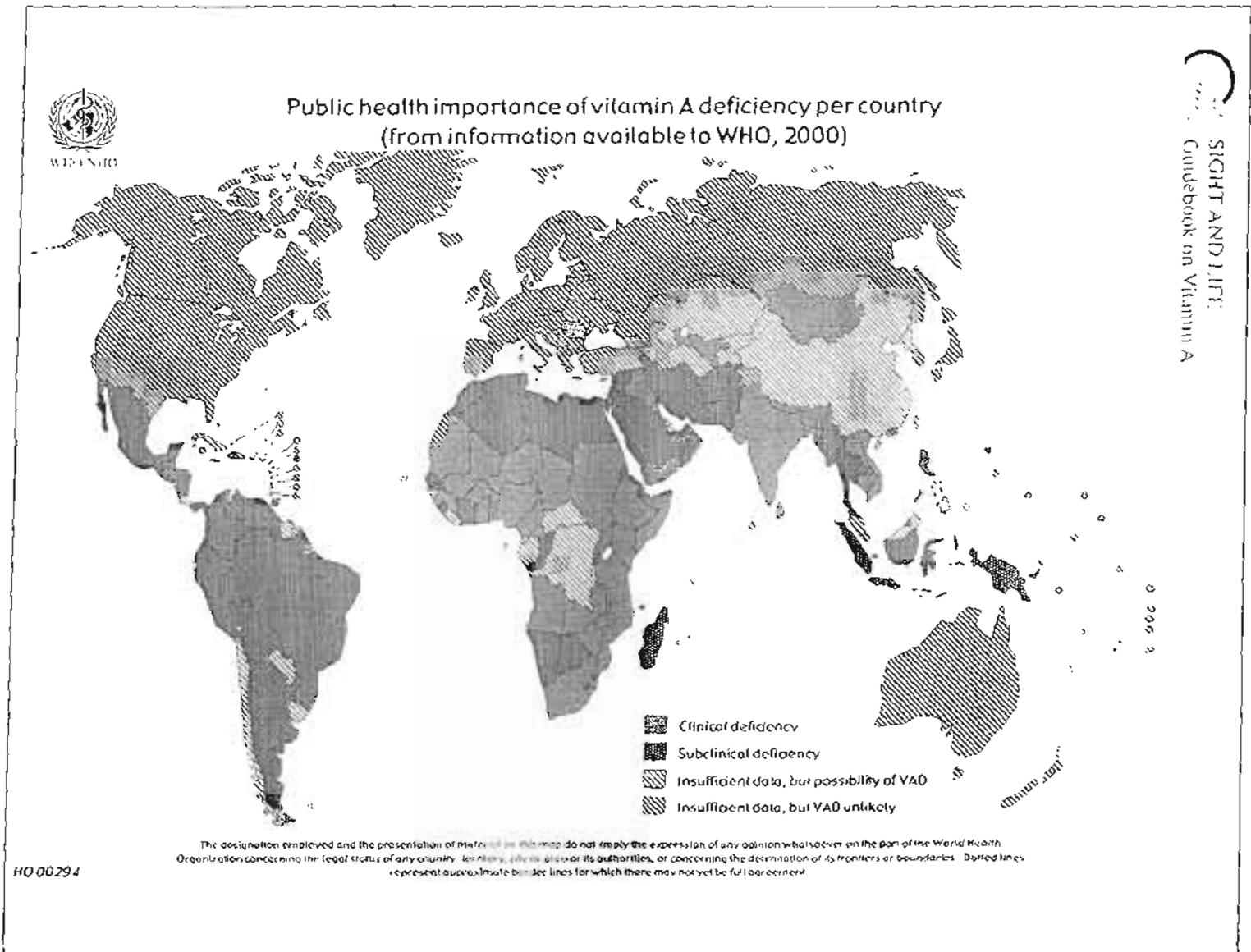
Phytate and zinc bioavailability.

Int J Food Sci Nutr.1995;46:53-63.

WOLBACH S.B., HOWE P.R.

Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin.

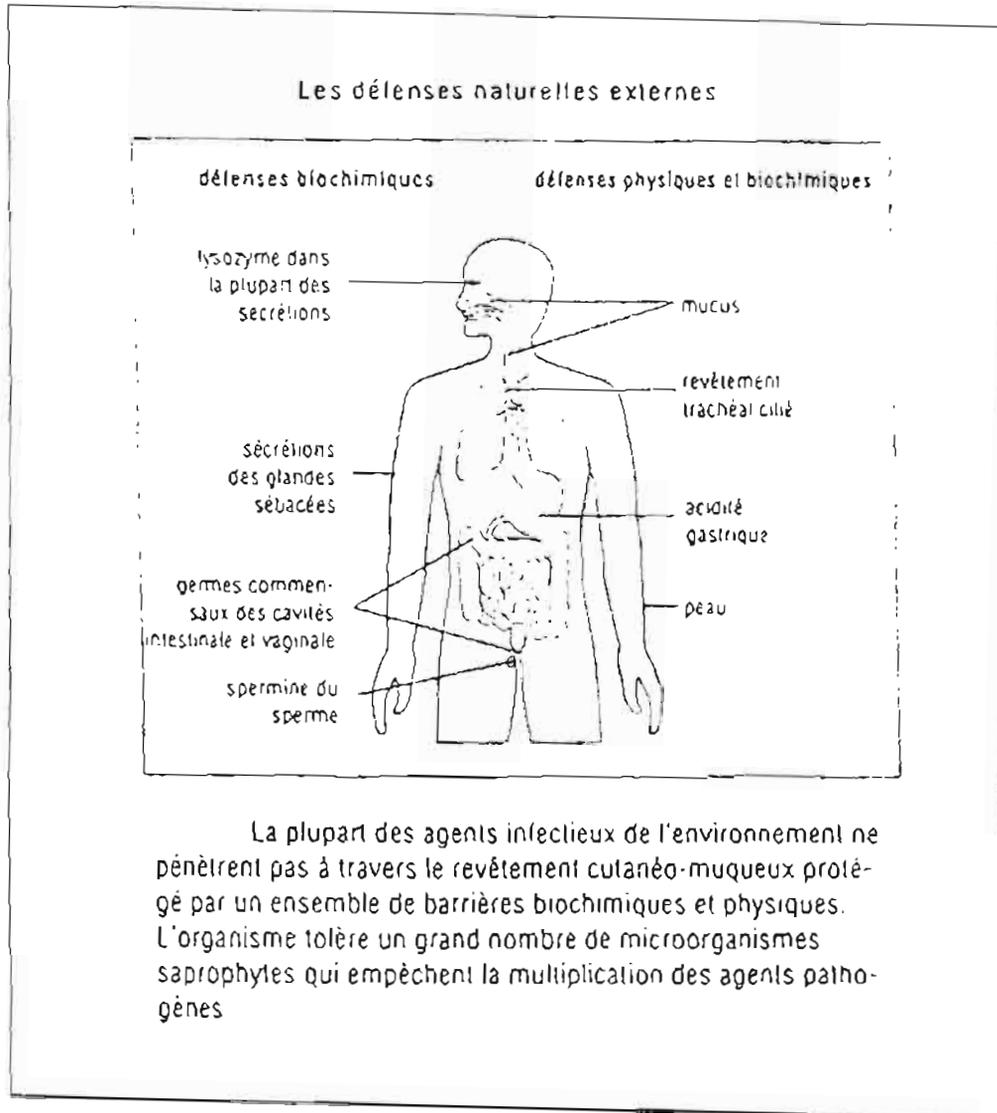
*J Exp. Med.*1925;42:753



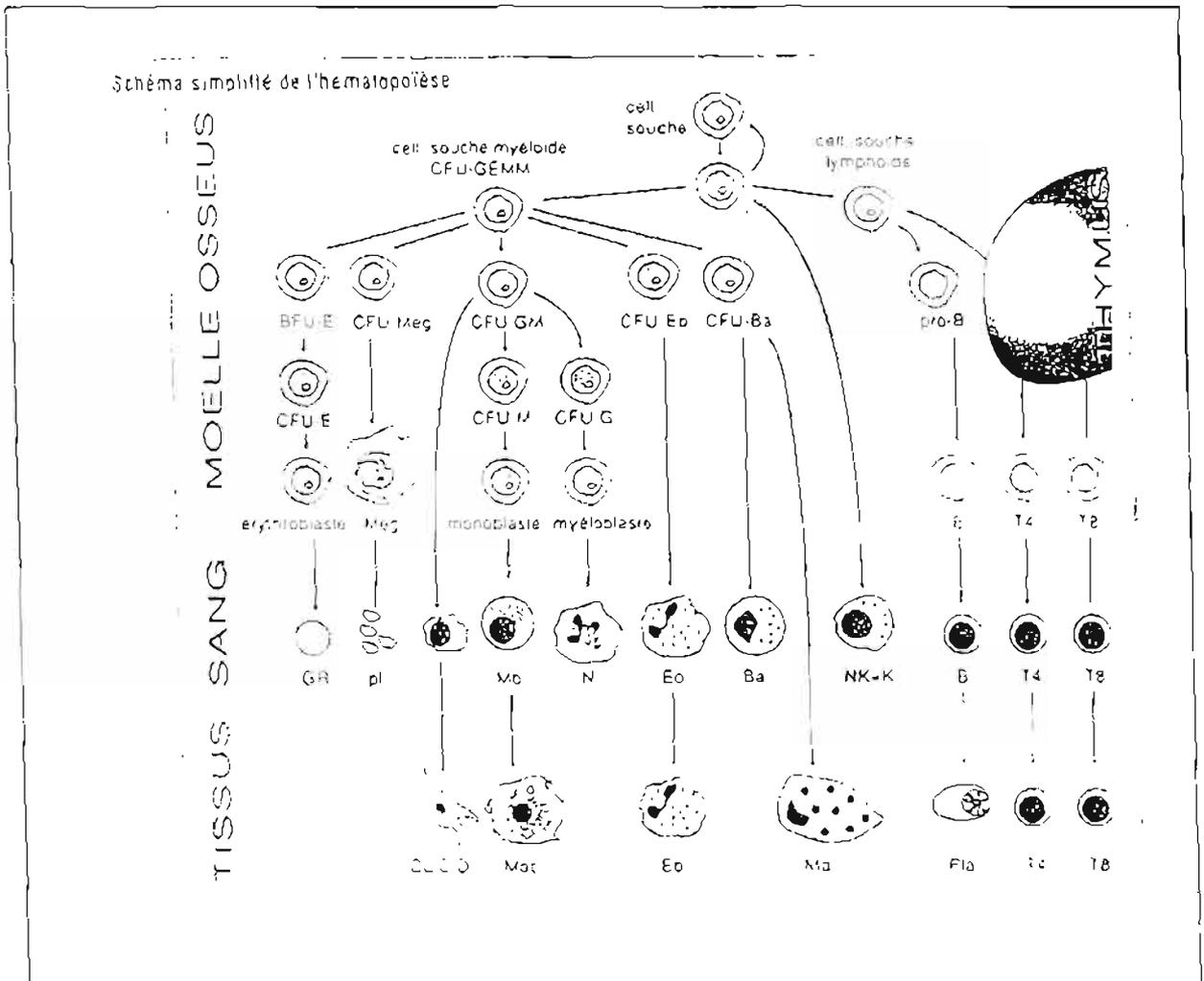
ANNEXE 2 : Composition en nutriments d'aliments couramment consommés dans les localités de notre étude.

Aliments (pour 100 grammes)	Consommation locale		Rétinol	Pro-vitamine A	Zinc
	Gombélé Dougou	Toussiana			
Fonio	+	++	0	0	0
Haricot	++	++	0	0	0
Maïs blanc	++	++	0	0	0
Maïs jaune	++	++	0	125	0
Mil	+	+	0	25	0
Sorgho rouge	+	+	0	20	0
Sorgho blanc	-	+	0	0	0
Riz	+	+	0	0	0
Amaranthe (feuille)	-	+	0	1700	0
Arachide	-	+	0	8	0
Aubergine	-	+	0	0	0
Baobab (feuille)	+	+	670	0	0
Gombo	+	+	0	190	0
Gombo (feuille)	+	+	0	730	0
Haricot (feuille)	+	+	0	700	0
Néverdier (feuille)	-	+	0	2300	0
Oseille	-	+	0	180	0
Oseille (feuille)	-	-	0	4135	0
Mangue	-	+	0	2400	0
Néré	-	+	0	2130	0

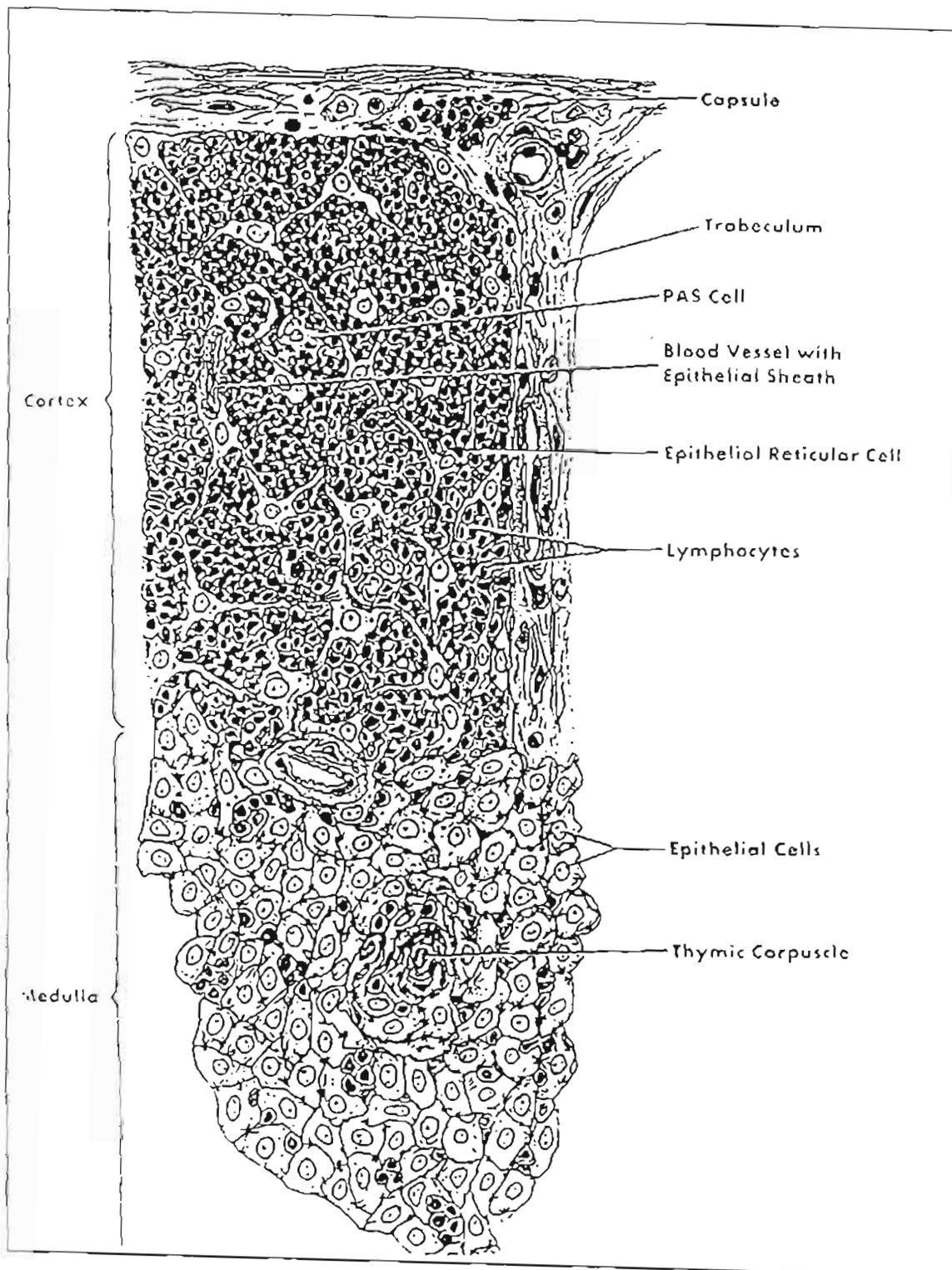
ANNEXE 3 : Les défenses naturelles externes.



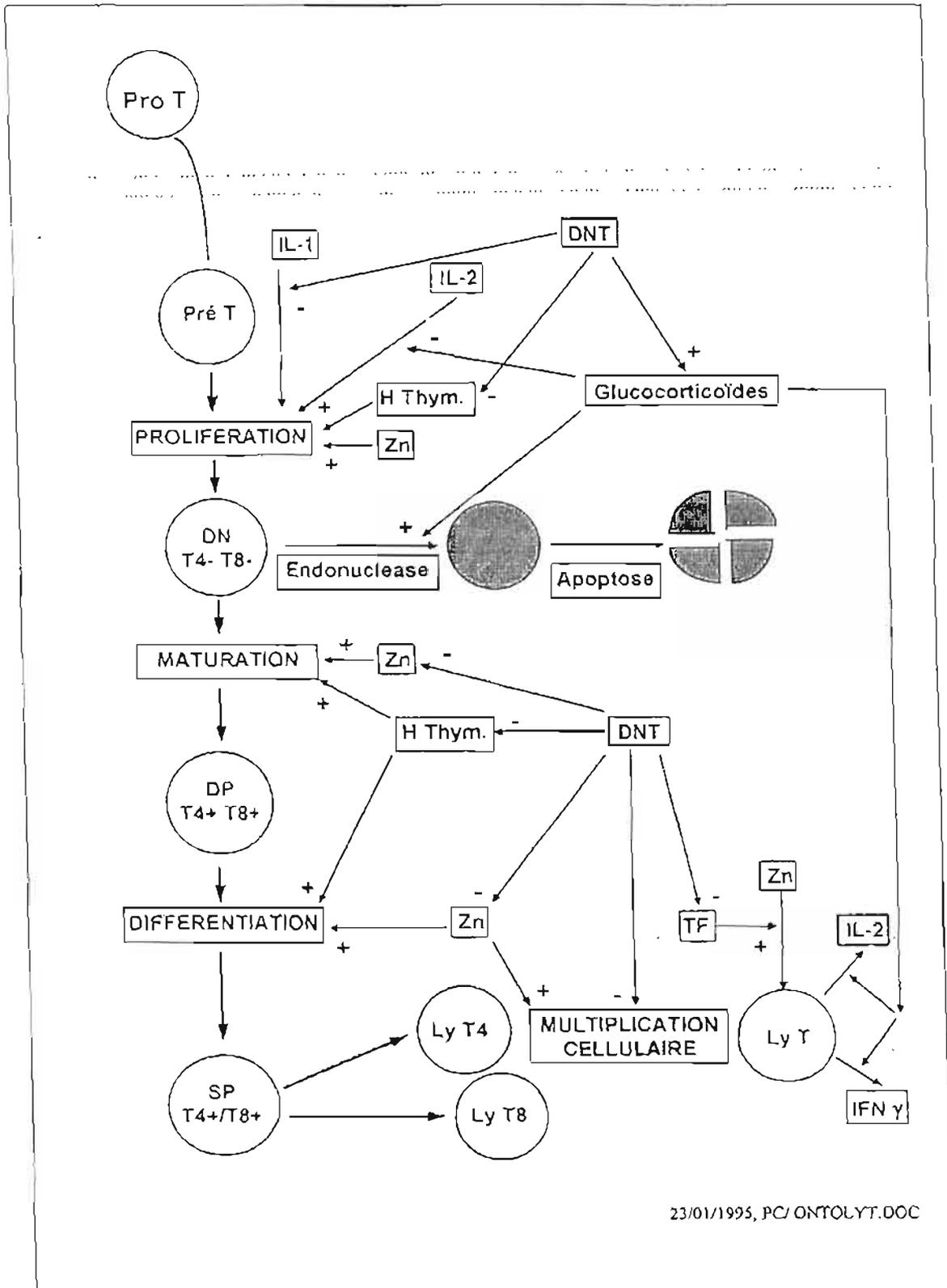
ANNEXE 4: L'Hématopoïèse



ANNEXE 5: Histologie du thymus.

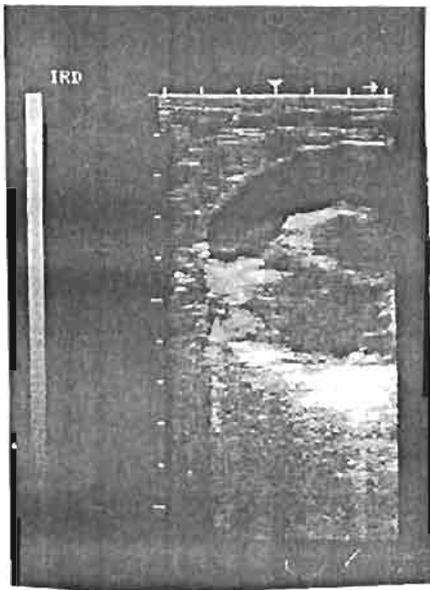


ANNEXE 6: Le rôle du zinc dans l'ontogenèse des lymphocytes T

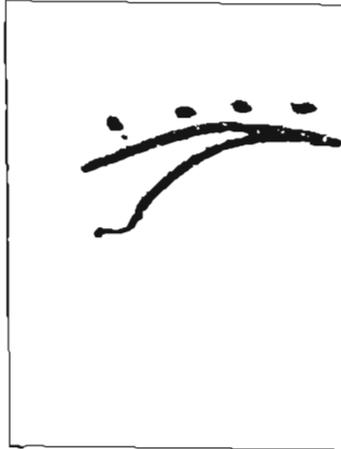


ANNEXE 7: Mesure de la Surface Thymique

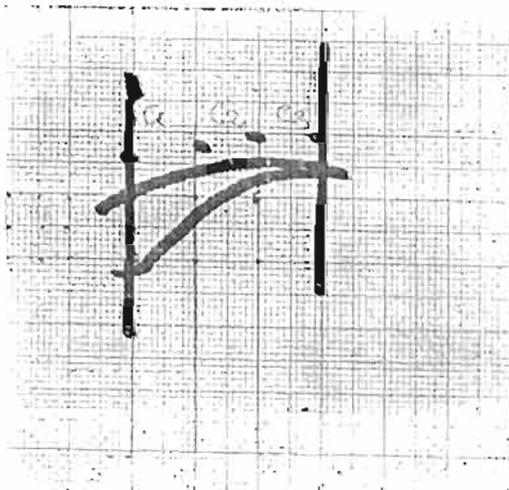
Etape1: Fixation de l'image



Etape2: Transfert sur calque.



Etape3: Calcul de la Surface Thymique



ANNEXE 8: Mortalité selon la localité (effectif et pourcentage)

	1999	Diff	2000	< 07/2001	Diff	[07 - 12] / 2001	Diff 2000-2001
Gombélédougou	19 (19/422)	NS	16 (16/433)	10 (10/443)	**	1 (1/443)	NS
Toussiana	15 (15/842)	NS	24 (24/862)	10 (10/883)	**	0 (0/883)	*

Diff = différence

NS = non significative si $p > 0.05$. ** = différence très significative $p < 0.01$

Au cours des 10 dernières années (1981 - 2001); 30 % des causes de mortalité de Toussiana chez les enfants de moins de 5 ans sont attribuables au paludisme contre 26% à Gombélédougou.

SERMENT D'HYPPOCRATE

" En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque"

VISA DU DIRECTEUR DE THESE



Pr T. R. GUIQUET DE

VISA DU PRÉSIDENT DU JURY

